



TESIS DOCTORAL

**Modelo clínico-genético predictivo de no respuesta al tratamiento a largo plazo
con los fármacos inhibidores del TNF- α en las Espondiloartritis.**

Jessica Polo y la Borda Chumpitaz.
Madrid 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Modelo clínico-genético predictivo de no respuesta al tratamiento a largo plazo
con los fármacos inhibidores del TNF- α en las Espondiloartritis.**

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por la Licenciada en Medicina Jessica Polo y la Borda Chumpitaz.

Directores:

Dr. Juan Mulero Mendoza.

Dra. M^a Alejandra Sánchez López.

Madrid 2017

A mis padres Eduardo y Judith, a mis hermanos,

A Oriol.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas que de una u otra forma han contribuido a la realización de este trabajo y me han ayudado a seguir siempre hacia adelante, para todas ellas son estas líneas de agradecimiento.

A mi director de tesis, el Dr. Juan Mulero Mendoza por la oportunidad que me dio de realizar este trabajo bajo su dirección, por su asesoramiento, interés y ayuda, muchísimas gracias.

A mi directora de tesis, la Dra. M^a Alejandra Sánchez López, por su dirección y asesoramiento, su estímulo constante y consejos, y por todo el tiempo que me ha dedicado durante el camino recorrido hacia el final de este trabajo, muchísimas gracias.

A la Dra. Cristina Fernández Pérez, jefe del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico San Carlos, por su apoyo y ayuda en la realización de este trabajo, muchísimas gracias

A todos los adjuntos del Servicio de Reumatología del Hospital Puerta de Hierro, con los cuales me formé y coincidió mi residentado; a Jose Luis, Carlos, Jesús, Carmen, Mónica, Lucía y Jose, gracias por sus enseñanzas y aprecio. Y en especial a Mercedes y a Luis, por su interés en el avance de mi tesis, su apoyo y sus cariñosos consejos, gracias por todo.

A Carmencita, Gene, Elena y Aurora del Servicio de Reumatología, por toda su ayuda y aprecio, muchas gracias.

A Rebeca y Antonio del Servicio de Laboratorio del Hospital Puerta de Hierro, muchas gracias.

A todos mis amigos, cuyos nombres tengo grabados en el corazón, gracias por sus consejos, palabras de aliento y amistad.

Y muy en especial a mi familia y a Oriol, por toda su ayuda, paciencia y compañía, muchas gracias.

*“Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente, no temas ni desmayes,
porque el Sr. tu Dios estará contigo en dondequiera que vayas”*

Josué 1:9

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Las Espondiloartritis (EspA), son un conjunto de enfermedades inflamatorias. El grupo ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society), clasificó a las EspA de acuerdo a su manifestación clínica predominante (independientemente de su asociación o no con psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o el antecedente previo de infección) en: las EspA axiales (axEspA), caracterizadas por un predominio de la afectación de las articulaciones sacroiliacas y/o columna vertebral, y en las EspA periféricas (pEspA) en las que predomina la artritis periférica, entesitis y/o dactilitis.

Los inhibidores del TNF- α (iTNF- α), son efectivos en el control de la actividad en las EspA. Pero existe una proporción de pacientes que no responden a estas terapias. Actualmente se dispone de nuevas terapias biológicas como los inhibidores de la IL-17 o de la IL12/IL-23, los cuales son una alternativa terapéutica en el manejo de las EspA. Hasta el momento, la indicación de terapia biológica se basa únicamente en los criterios de actividad y la resistencia a la terapia convencional, hacen falta factores pronósticos, que permitan predecir una respuesta óptima a largo plazo al tratamiento con los iTNF- α .

Varios estudios han investigado y propuesto como marcadores de respuesta a factores clínicos y genéticos, pero ninguno de estos predictores es lo suficientemente sólido. Además, en su mayoría se ha analizado a pacientes con procesos patológicos definidos y no a pacientes con EspA en su conjunto.

Debido a esto, se planteó el desarrollo de un modelo clínico-genético predictivo de no respuesta al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α , en pacientes con EspA diagnosticados según los criterios ASAS, en la práctica clínica habitual. Para lo cual, se analizaron diferentes variables clínicas y 41 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), asociados con la respuesta a los iTNF- α en las EspA y otras patologías inflamatorias. Se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, para analizar los factores pronósticos que afectarían la tasa de no respuesta. Los factores clínicos basales y genéticos, asociados significativamente fueron: la valoración global del paciente (VGP), la PCR, el índice de actividad BASDAI, el índice funcional BASFI, el

número de iTNF- α utilizados, el SNP 916344 del gen *MAKP14* y el SNP rs11591741 del gen *CHUK*, y de los que mostraron una tendencia, sólo el sexo femenino mostró significación en el análisis multivariable. En el modelo multivariable las variables asociadas con la tasa de no respuesta fueron: el sexo femenino, el cuál incrementó la tasa de no respuesta en 4,46 veces más comparado con el sexo masculino, el BASFI, con un aumento de la tasa de no respuesta de un 75%, por cada incremento en un punto, y el ser portador del genotipo GG del gen *CHUK*, se asoció a una tasa de no respuesta casi cuatro veces mayor, comparado con los pacientes portadores de los genotipos CG y CC.

Por lo tanto, proponemos un modelo clínico-genético compuesto por las variables previas, que podría ser de utilidad, para seleccionar prospectivamente a los pacientes que se beneficiarán más del tratamiento con la terapia biológica.

ABSTRACT

Spondyloarthritis (SpA) are a group of inflammatory diseases. The ASAS group (Assessment of SpondyloArthritis International Society) classified SpA according to its predominant clinical manifestation (independently of whether or not it is associated with psoriasis, inflammatory bowel disease or a previous history of infection) into: axial SpA (axSpA), characterized by a predominance of sacroiliac joint and/or spine involvement, and peripheral SpA (pSpA) in which peripheral arthritis, enthesitis and/or dactylitis predominate.

TNF- α inhibitors (TNFi) are effective in controlling SpA activity, however a proportion of patients do not respond to these therapies. New biological therapies, such as IL-17 or IL-12/IL-23 inhibitors, are currently available and are a therapeutic alternative for the management of SpA. Until now, indications for biological therapy are solely based on activity related criteria and resistance to conventional therapy, consequently, prognostic factors are required that will allow the prediction of optimal long-term response to treatment with iTNF- α .

Several studies have investigated and proposed clinical and genetic factors as response markers, however none of these predictors is sufficiently robust. In addition, the majority have analyzed patients with defined pathological processes and not SpA patients as a whole.

Therefore we proposed to develop a clinical-genetic predictor of long-term non-response to TNFi for use in normal clinical practice in patients diagnosed with SpA according to ASAS criteria. As a result, several clinical variables were analyzed together with 41 single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with response to TNFi in SpA and other inflammatory pathologies. The Cox proportional hazards model was used to analyze the prognostic factors that would affect the non-response rate. The following baseline and genetic factors were shown to have a statistically significant association: global patient assessment (PGA), CRP, BASDAI activity index, BASFI functional index, the number of TNFi used, SNP 916344 of the *MAKP14* gene and SNP rs11591741 of the *CHUK* gene. Of those factors which showed a

trend, only female gender demonstrated significance in the multivariate analysis. The variables associated with the non-response rate in the multivariate model were: female gender, which increased the non-response rate by 4.46 times compared to male gender, BASFI, with a 75% increase in the non-response rate for each one point increment, and being a carrier of the GG genotype of the *CHUK* gene was associated with a non-response rate almost four times higher than patients with CG and CC genotypes.

Therefore, we propose a clinical-genetic model composed of the above mentioned variables which could be useful to prospectively select patients who would benefit most from treatment with biological therapies.

ÍNDICE

Contenido

RESUMEN/ABSTRACT	1
ÍNDICE	6
ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABLAS	12
ABREVIATURAS.....	13
I. INTRODUCCIÓN	19
1. ESPONDILOARTRITIS.....	19
2. CLASIFICACIÓN	20
3. EPIDEMIOLOGÍA	25
4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	26
4.1 Agregación familiar	26
4.2 Antígeno leucocitario humano B27 (HLA B27).....	26
4.3 Citoquinas.....	28
4.3.1 Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).....	28
4.3.2 Interleuquina 23 (IL-23).....	29
4.4 Genes diferentes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).....	30
4.5 Infecciones	31
5. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTRITIS	32
5.1 EVALUACIÓN DE LAS ESPONDILOARTRITIS	32
5.2 TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTRITIS	35
5.2.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	35
5.2.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	36
A. AINEs y otros analgésicos.....	36
B. Corticoides	36
C. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEs).....	37

D. Fármacos biológicos inhibidores del TNF- α (iTNF- α).....	37
E. Nuevos fármacos biológicos no iTNF- α	42
6. FACTORES CLÍNICOS, BIOLÓGICOS Y GENÉTICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS FÁRMACOS iTNF- α	43
6.1 ESTADO ACTUAL DEL TEMA	43
6.2 FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS iTNF- α	44
6.2.1 CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	44
A. Sexo Masculino	44
B. Edad.....	45
C. Raza	46
D. Tabaco.....	46
E. IMC (índice de masa corporal)	46
6.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD	47
A. Duración de la enfermedad.	47
B. Artritis periférica.	48
C. Entesitis.....	48
D. HLA B27 (Antígeno leucocitario humano B27)	49
6.2.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	49
A. Velocidad de sedimentación globular (VSG) y Proteína C reactiva (PCR).....	49
B. Índice de actividad BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).....	50
C. Índice funcional BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis functional Index)	51
D. Otros índices de actividad.....	51
6.2.4 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO.....	54
A. Tratamiento concomitante	54
B. Primer inhibidor del TNF- α	54
6.3 FACTORES BIOLÓGICOS (PROTEICOS), ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS iTNF- α	55
6.3.1 Citoquinas y proteínas de fase aguda.	55

6.3.2 Factores relacionados con el recambio de cartílago y hueso	56
6.4 FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS iTNF- α ..	57
6.4.1 Polimorfismos del gen TNF- α	58
6.4.2 Polimorfismos del gen del receptor del TNF- α	59
6.4.3 Polimorfismos del gen del receptor Fc	60
6.4.4 Otros Polimorfismos.....	60
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
1. HIPÓTESIS	64
2. OBJETIVOS	64
2.1 Objetivos principales	64
2.2 Objetivos secundarios	64
III. MATERIALES Y MÉTODOS	66
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	66
2. PACIENTES	66
2.1 Criterios de inclusión	66
2.2 Criterios de exclusión	67
3. VARIABLES DEL ESTUDIO	67
3.1 Variables independientes.....	67
3.1.1 Variables demográficas y clínicas.....	67
3.1.2 Variables genéticas.....	70
3.2 Variables Dependientes	72
3.2.1 Respuesta al tratamiento	72
3.2.2 No respuesta al tratamiento	72
4. METODOLOGÍA.....	73
4.1 Elaboración del registro	73
4.2 Recogida de los datos.....	73
4.3 Determinaciones de laboratorio	73

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
IV. RESULTADOS	77
1. Descripción de la cohorte de pacientes	77
2. Asociación de las variables clínicas con la respuesta al tratamiento con los iTNF α	81
3. Asociaciones de los SNPs con la respuesta al tratamiento con los iTNF- α	82
4. Análisis multivariable de las variables clínicas basales y genéticas asociadas a la no respuesta al tratamiento con los iTNF- α	86
V. DISCUSIÓN	96
1. Factores predictores de no respuesta.....	97
2. Otras asociaciones con la no respuesta al tratamiento	100
3. Características de nuestra cohorte	103
4. Efectividad y otros datos de nuestra cohorte	103
5. Cuestiones finales y limitaciones del estudio.....	105
6. Utilidad y perspectivas de futuro	106
VI CONCLUSIONES	109
VII BIBLIOGRAFIA.....	111
VIII ANEXOS	131

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Enfermedades que componen el grupo de las Espondiloartritis.

Figura 2. Representación gráfica de los subgrupos de Espondiloartritis de acuerdo a su manifestación clínica predominante.

Figura 3. Hipótesis que explican el papel del HLA-B27 en la patogenia de las Espondiloartritis.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento simplificado ASAS-EULAR para el manejo de la Espondiloartritis axial con terapia biológica.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento simplificado EULAR para el manejo de la artritis psoriásica con afectación periférica.

Figura 6. Diagramas simplificados de las estructuras moleculares de los 5 antagonistas del TNF- α .

Figura 7. Factores clínicos asociados a respuesta al tratamiento con los iTNF- α .

Figura 8. Factores clínicos asociados a una respuesta negativa al tratamiento con los iTNF- α .

Figura 9. Probabilidad de permanecer siendo tratado con el inhibidor del TNF- α en la cohorte global.

Figura 10. Probabilidad de permanecer siendo tratado con el iTNF- α , en los pacientes que no cambiaron y en los que cambiaron de fármaco.

Figura 11. Análisis de Kaplan-Meier de la tasa de no respuesta al tratamiento con el iTNF- α , según: (a) sexo, (b) valor de la mediana del BASFI y (c) rs11591741 SNP del gen CHUCK.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de Espondilitis Anquilosante.

Tabla 2. Criterios ASAS para la clasificación de Espondiloartritis axial (axEspA).

Tabla 3. Criterios ASAS para la clasificación de Espondiloartritis periférica (pEspA).

Tabla 4. Descripción de genes y su función asociados a las EspA (EA y APs).

Tabla 5. Inhibidores del TNF- α , estructura, diana terapéutica, indicaciones y vías de administración.

Tabla 6. Índices de actividad y función física en las Espondiloartritis utilizados en los estudios.

Tabla 7. Criterios de respuesta en las Espondiloartritis utilizados en los estudios.

Tabla 8. Variables del estudio independientes, demográficas y clínicas.

Tabla 9. Variables del estudio independientes genéticas.

Tabla 10. Tiempo de recogida de las variables y variables recogidas en dichos tiempos.

Tabla 11. Variables Clínicas y medidas de actividad, basales y después de 62,9 meses de tratamiento.

Tabla 12. Análisis univariable de los factores clínicos asociados significativamente y con tendencia a la tasa de no respuesta.

Tabla 13. Análisis univariable de las variantes alélicas de los SNPs asociados significativamente y con tendencia a la tasa de no respuesta.

Tabla 14. Análisis univariable de los SNPs y sus frecuencias genotípicas asociadas significativamente y con tendencia a la tasa de no respuesta.

Tabla 15. Variables que predijeron significativamente la no respuesta al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α , en el modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox.

Tabla 16. Tabla suplementaria del análisis univariable de los factores clínicos basales asociados a la tasa de no respuesta.

Tabla 17. Tabla suplementaria del estudio de asociación de alelos con la tasa de no respuesta.

Tabla 18. Tabla suplementaria del estudio de asociación de los genotipos con la tasa de no respuesta

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

A

axEspA: Espondiloartritis axial

ACR: del inglés *American College of Rheumatology*

ACR 20, 50,70: criterios ACR de respuesta al tratamiento en afectación periférica

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

AIJ: Artritis idiopática juvenil

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

APs: Artritis psoriásica

AR: Artritis reumatoide

ARe: Artritis reactiva

ASAS: del inglés *Assessment of SpondyloArthritis International Society*

ASAS 20, 40: criterios de respuesta al tratamiento en las Espondiloartritis

ASAS-PR: criterios de remisión parcial ASAS

ASDAS: índice de actividad en la Espondilitis anquilosante, *del inglés Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

B

BASDAI: índice de actividad de enfermedad, del inglés *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASFI: índice de función física, del inglés *Bath Ankylosing Spondylitis functional Index*

C

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

COMP: proteína oligomérica de matriz, del inglés *oligomeric matrix protein*

CTXII: telopéptido C carboxiterminal del colágeno tipo II, del inglés, *telopeptide of type II collagen*

C2C: epítipo C2C, proteína producto del clivaje del colágeno de tipo II

D

DAS 28 PCR: índice de actividad en afectación poliarticular medido con PCR

DE: desviación estándar

DRs: receptores de apoptosis, del inglés *death receptors*

E

EA: Espondilitis anquilosante

ECAs: ensayos clínicos aleatorizados

EE: error estándar

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ERAP1: gen del receptor de la aminopeptidasa del retículo endoplásmico

EspA: Espondiloartritis

EspA EII: artritis relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal

ESI: Espondiloartritis indiferenciada

EULAR: del inglés *European League Against Rheumatism*

F

FAMEs: fármaco modificador de la enfermedad sintético

Fc Rs: receptores Fc gamma

G

GMPc: guanosin monofosfato cíclico

H

HLA-B27: Antígeno Leucocitario Humano B27

HR: Hazard ratio

I

iTNF- α : fármacos inhibidores del TNF- α

IkBs: inhibidores del NF- κ B

IkB Kinasa CHUCK: enzima serin-treonin kinasa

IL: Interleuquina

IL23 R: gen del receptor de IL23

IMC: índice de masa corporal

J

JNK: enzima, del inglés *c-Jun N-terminal kinase*

L

LTC: Linfocitos T CD8+ citotóxicos

M

mAb: anticuerpos monoclonales

MAPK14: enzima, proteína quinasa activada por mitógenos 14 o isoforma alfa de la quinasa activada por mitógenos p38

MAPK14 ERK: enzima, del inglés *extracellular signal-regulated kinase*

MDA: índice de actividad en APs, del inglés *minimal disease activity*

MMPs: metaloproteinasas de matriz extracelular

MMP-3: metaloproteinasa 3

N

nº: número

nr-axEspA: espondiloartritis axial no radiológica

NE: no estimable

NF- κ B: del inglés *nuclear factor- kappa β*

NK: células asesinas, del inglés *natural killer*

P

pEspA: Espondiloartritis periférica

PCR: proteína C reactiva

PDE3A: fosfodiesterasa 3A

PINP: propéptido del colágeno tipo I amino terminal, del inglés *aminoterminal propeptide of type I procollagen*

R

RIC: rango intercuartil

RM: resonancia magnética

S

SAA: proteína sérica amiloide, del inglés *serum amyloid A*

SNPs: polimorfismos de nucleótido simple

SLCO1C1: transportador de aniones orgánicos miembro de la familia 1C1

T

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

TB: terapia biológica

U

UPR: ruta de señalización intracelular, del inglés *unfolded-protein response*

V

VGP: valoración global de la enfermedad por parte de paciente

VSG: velocidad de sedimentación globular.

VEG-F: factor de crecimiento derivado del endotelio, del inglés, *vascular endothelial growth factor*.

Y

YL-40: glicoproteína cartilago humano GP-39, del inglés *human cartilage GP-39*

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. ESPONDILOARTRITIS

Las Espondiloartritis (EspA), son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas de etiología desconocida, que tienen en común características clínicas, genéticas, radiológicas y de respuesta terapéutica.

Los rasgos clínicos y genéticos que las caracterizan son, la presencia de dolor e inflamación del esqueleto axial (columna vertebral y articulaciones sacroiliacas), la artritis periférica, la entesitis (inflamación de la de inserción de tendones y ligamentos en el hueso) y manifestaciones extraarticulares como la uveítis (inflamación ocular), psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). También es relevante su asociación con el antígeno leucocitario humano B27 (HLA B27) y con infecciones generalmente del tracto gastrointestinal o genitourinario (Khan, 2002; Sheehan, 2004; Dougados y col., 2011). Además, pueden presentar diferentes grados de daño estructural, desde la destrucción osea hasta la formación de hueso nuevo, llevando a la anquilosis (Braun y col., 2007).

En los años 60 y a principios de los años 70, se pone de manifiesto la asociación clínica y agregación familiar de las EspA, y en 1974 se establece el concepto de grupo denominándose originalmente Espondiloartropatías seronegativas (Sheehan, 2004; Moll y col., 1974). Dada su condición de enfermedades inflamatorias, actualmente se les denomina Espondiloartritis y conforman este grupo: la Espondilitis anquilosante (EA) que es el prototipo de las EspA, la Artritis psoriásica (APs), la Artritis reactiva (ARe), artritis relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal (EspA EII), como son la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las Espondiloartritis indiferenciadas (ESI) y un subgrupo de Artritis idiopática juvenil (AIJ) (Dougados y col., 2011), [Figura 1](#).

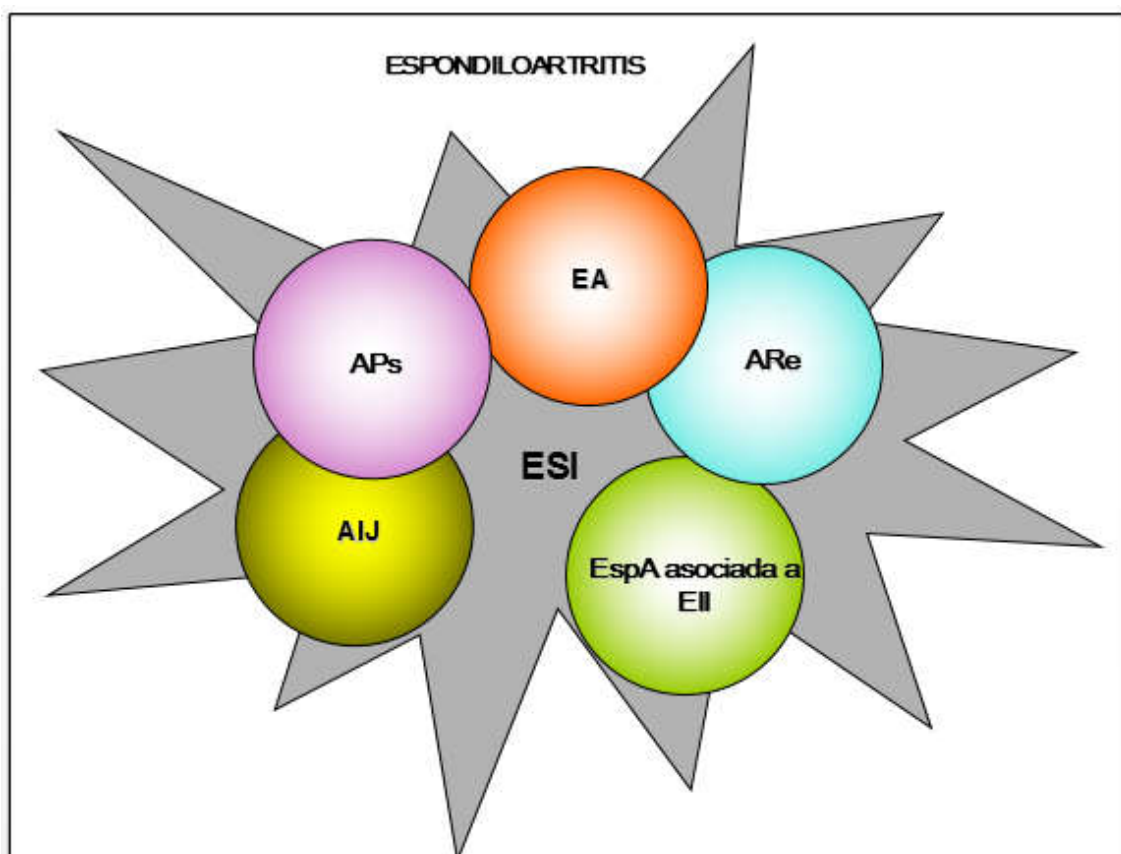


Figura 1. Enfermedades que componen el grupo de las Espondiloartritis. EspA: Espondiloartritis; EA: Espondilitis Anquilosante; APs: Artritis Psoriásica; ARe: Artritis Reactiva; EspA EII: artritis relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal; AIJ: Artritis idiopática Juvenil. ESI: Espondiloartritis Indiferenciada.

2. CLASIFICACIÓN

A lo largo de los años, se han propuesto varios criterios de clasificación de las EspA. Inicialmente se desarrollaron los criterios de Nueva York modificados, con el fin de diagnosticar a pacientes con EA (Van der Linden y col., 1984) [Tabla1](#). Sin embargo, estos criterios tienen sus limitaciones, como son: la necesidad de daño radiográfico para el diagnóstico EA definitiva, y la exclusión de otras manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares, lo que no hace posible la detección temprana de la enfermedad.

Tabla 1. Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de Espondilitis Anquilosante

Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de Espondilitis Anquilosante (1984)
<p>CRITERIOS CLÍNICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolor lumbar y rigidez durante más de 3 meses, que mejora con el ejercicio, pero no se alivia con el reposo. -Limitación de la movilidad de columna lumbar en el plano sagital y frontal. -Limitación de la expansión torácica respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo.* <p>CRITERIOS RADIOLÓGICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sacroilítis bilateral de al menos grado II, o sacroilítis unilateral de grado III-IV <p>GRADACIÓN</p> <p>EA definitiva: si está presente el criterio radiológico con al menos un criterio clínico</p> <p>EA probable: si hay presencia de tres criterios clínicos o presencia del criterio radiológico sin signos ni síntomas que cumplan los criterios clínicos</p> <p>* < 2.5cm</p> <p>Sensibilidad 83% y Especificidad 98%</p>

(Adaptado de Van der Linden y col., 1984)

Con el fin de obviar estas limitaciones, a comienzos de los años 90, se desarrollaron dos sistemas de criterios de clasificación de las EspA, los de Amor (Amor y col., 1990) y los del ESSG (del inglés *European Spondylarthropathy Study Group*) (Dougados y col., 1991), ambos con aceptables cualidades en términos de sensibilidad, pero con menor especificidad.

En el año 2009, el grupo ASAS (del inglés *Assessment of SpondyloArthritis International Society*), propuso dividir a las EspA en 2 subgrupos de acuerdo a su manifestación clínica predominante (Rudwaleit, 2010) en: las EspA axiales (axEspA) que se caracterizan por la inflamación de las articulaciones sacroiliacas y la columna vertebral (Braun y col., 2012) y las EspA con afectación predominantemente periférica

(pEspA) cuyas principales manifestaciones son la artritis de miembros inferiores, dactilitis (inflamación de dedos de manos o pies) y/o entesitis (Rudwaleit, 2010). A su vez se acuñó el término Espondiloartroartritis axial no radiográfica (nr-axEspA), que se refiere a pacientes con forma clínica predominantemente axial, en la que no se detecta daño estructural en las articulaciones sacroiliacas y que por tanto, no podrían ser diagnosticados de EA, aunque clínicamente sean indistinguibles; ambas entidades clínicas, representan una única enfermedad en distintos estadios evolutivos (Sieper¹ y col., 2013). Así, las axEspA incluyen a la EA y la nr-axEspA y las pEspA incluyen la APs, ARe, EspA asociada a EII y la ESI (Rudwaleit, 2010) [Figura 2](#).

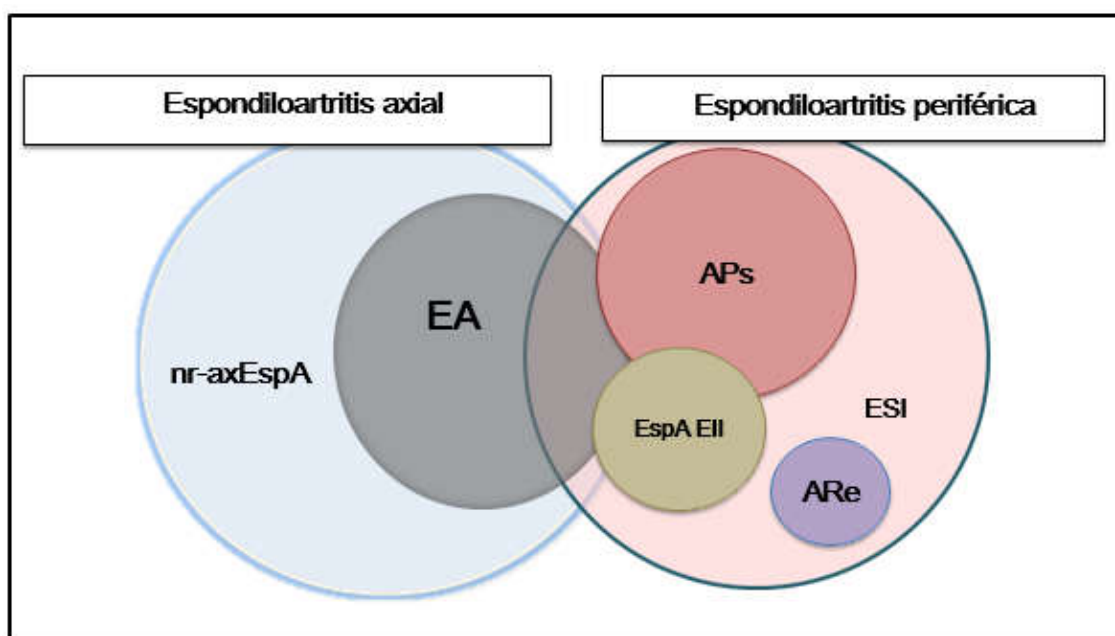


Figura 2. Representación gráfica de los subgrupos de Espondiloartritis de acuerdo a su manifestación clínica predominante. EspA: Espondiloartritis; nr-axEspA: Espondiloartritis axial no radiográfica; EA: Espondilitis Anquilosante; APs: Artritis Psoriásica; ARe: Artritis Reactiva; EspA EII: artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal; ESI: Espondiloartritis Indiferenciada.

Debido a la necesidad de reconocer a enfermos en estadios cada vez más tempranos, la introducción de la resonancia magnética (RM), como procedimiento diagnóstico capaz de detectar precozmente la sacroilitis y con los antecedentes previos, el grupo ASAS desarrolló y validó, unos criterios para clasificar a los pacientes con EspA, de acuerdo a su expresión clínica, ya sea axial o periférica, independientemente de su asociación con psoriasis, EII o el antecedente previo de infección (Rudwaleit¹ y col., 2009; Rudwaleit² y col., 2009; Rudwaleit y col., 2011).

En la clasificación del subtipo axial, un paciente puede ser incluido, si presenta dolor lumbar de más de 3 meses de evolución e inicio antes de los 45 años, esta premisa asociada a sacroilitis en imagen (radiografía o RM) y al menos una de las características clínicas señaladas, o bien, asociada a la positividad del HLA B27 más al menos dos características clínicas señaladas, [Tabla 2](#).

Tabla 2. Criterios ASAS para la clasificación de Espondiloartritis axial (axEspA)

Pacientes con dolor lumbar mayor a 3 meses de duración y menor de 45 años	
SACROILITIS EN IMAGEN* + 1 CARACTERÍSTICA CLÍNICA**	HLA B27 + 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**
*Sacroilitis en imagen Inflamación en RM activa (aguda) altamente sugestiva de sacroilitis asociada a EspA Sacroilitis radiográfica según los criterios de Nueva York modificados.	Lumbalgia inflamatoria Artritis periférica Entesitis Uveítis Dactilitis Psoriasis Enfermedad Inflamatoria intestinal Buena respuesta a AINEs Historia familiar de EspA HLA B27 Elevación de PCR

**La PCR elevada es considerada una característica de las EspA en el contexto de dolor lumbar crónico. Sensibilidad del 82,9% y especificidad del 84,4%. EspA: Espondiloartritis; HLA B27: Antígeno leucocitario humano B 27; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; PCR: Proteína C reactiva; RM: resonancia magnética. (Adaptado de Rudwaleit¹ y col., 2009; Rudwaleit² y col., 2009).

Para la clasificación del subtipo periférico, se requiere la presencia de artritis, entesitis o dactilitis, como criterio inicial, más una o dos de las características definidas en la [Tabla 3](#).

Tabla 3. Criterios ASAS para la clasificación de Espondiloartritis periférica (pEspA)

Artritis o Entesitis o Dactilitis	
Más ≥ 1 de los siguientes criterios	Más ≥ 2 de los siguientes criterios
-Psoriasis	-Artritis
-Enfermedad Inflamatoria intestinal	-Entesitis
-Antecedente previo de Infección (uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo)	-Dactilitis
-HLA B27	-Dolor lumbar inflamatorio
-Uveítis	-Antecedentes familiares de EspA
-Sacroilitis en imagen (radiografía o resonancia)	

Sensibilidad: 77,8% y especificidad: 82,2%. EspA: Espondiloartritis; HLA B27:

Antígeno leucocitario humano B27. (Adaptado de Rudwaleit y col., 2011).

Aunque los criterios ASAS fueron desarrollados para la clasificación de las EspA, si se utilizan en un entorno donde la prevalencia es alta, como una consulta de reumatología, atendiendo a pacientes con alta sospecha de EspA, pueden ser utilizados para el diagnóstico. Los criterios ASAS han supuesto un gran aporte, ya que además de contribuir a una mejor clasificación de los pacientes con EspA axial y periférica, también son útiles en el reconocimiento de fases iniciales de la enfermedad, como las formas pre-radiológicas, y esto ha permitido ampliar el espectro de indicación terapéutica con los fármacos inhibidores del TNF- α (iTNF- α), en este grupo de pacientes (Sieper¹ y col., 2012).

3. EPIDEMIOLOGÍA

Las EspA tienen una distribución universal y su prevalencia varía en función a la etnia y la frecuencia del HLA B27 en la población. De forma general, la prevalencia de las EspA se sitúa entre el 0,1% y el 2,5% de la población mundial (Braun y col., 1998), y se estima una incidencia que va desde los 0,84 casos a los 77 casos por cada 100.000 habitantes/año. Esta tendencia también se observa en nuestro país, con una incidencia anual de 62,5 personas por cada 100.000 habitantes (Collantes y col., 2000).

De las EspA, la EA y la APs son las más prevalentes, y tienen un alto impacto sanitario y social, por lo que muchos de los estudios han sido realizados en estas formas clínicas. Un estudio reciente, estimó la prevalencia de la EA, entre un 0.1 y 1% de la población mundial (Dean y col., 2014), y los datos disponibles para la APs, estiman una prevalencia que puede variar entre el 0.3 y 1% de la población (Catanoso y col., 2012).

Se ha descrito que las EspA son más frecuentes en el sexo masculino, con una proporción hombre/mujer de 2-3 a 1 (Braun y col., 1998).

4. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La causa de las EspA es desconocida, pero se cree que reflejan una interacción compleja de factores genéticos y ambientales.

4.1 Agregación familiar

Los estudios de agregación familiar realizados en pacientes con EA, han estimado que el riesgo genético, contribuye en un 80-90% en la susceptibilidad a la enfermedad, la fuerte concordancia entre gemelos monocigóticos del 50-75% comparado con el 15% en los dicigóticos, confirma una alta tasa de transmisión hereditaria (Dougados y col., 2011). Los familiares en primer grado, tienen un riesgo de 6-16% de desarrollar la enfermedad (Braun y col., 2007).

4.2 Antígeno leucocitario humano B27 (HLA B27)

En la actualidad se conoce que el HLA B27, se asocia fuertemente a las EspA, éste se encuentra en el 74 al 89% de los pacientes con EA y nr-axEspA (Taurog y col., 2016), en el 70% de pacientes con ARe, en el 25% de pacientes con APs periférica y en el 70% de pacientes con EspA asociada a la EII (Schiotis y col., 2008). El HLA B27 está presente en el 6-10% de la población caucásica general (Rudwaleit¹ y col., 2004), y sólo el 1-5% de las personas HLA B27 positivo desarrollará EA, lo que sugiere la implicación de otros genes en su patogenia (Reveille y col., 2010). Por tanto, el HLA B27 explica sólo un 20-40% de la susceptibilidad genética (Dougados y col., 2011).

El HLA B27, es un antígeno de superficie de clase I, codificado en el locus B del Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), en el cromosoma 6, cuya función principal, es la presentación de péptidos endógenos procedentes de la degradación de proteínas, a los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (LTC). Alternativamente, las moléculas del CMH-I, también se unen a receptores inhibidores de las células asesinas (del inglés *natural killer*, NK), participando así en la respuesta inmune innata. Hasta el momento no se sabe el papel exacto que desempeña la molécula HLA B27 en la

patogenia de las EspA, pero existen algunas hipótesis, no excluyentes entre sí, que intentan explicar su implicación en estas enfermedades.

La primera hipótesis es la llamada, “teoría del péptido artrítico”, ésta asume, que una infección bacteriana, en un individuo HLA B27 positivo, induciría una respuesta por parte de los LTC, contra algunos péptidos de este agente infeccioso. Estos péptidos tendrían similitud estructural o mimetismo molecular, con péptidos endógenos presentados por el HLA B27, lo que ocasionaría una reacción autoinmune con lesión tisular crónica (Bejamin y col., 1990), [Figura 3A](#).

Existen otras dos hipótesis adicionales, que argumentan más a favor de un origen autoinflamatorio, lo que tendría implicaciones importantes, ya que se podría predecir por ejemplo, que la inflamación ocurrirá en sitios de estrés mecánico y bacteriano (Dougados y col., 2011).

Una de estas hipótesis es “la teoría del plegamiento anómalo”, que se basa, en la biosíntesis de la molécula HLA B27, con un plegamiento anómalo de la cadena pesada. El acúmulo de ésta en el retículo endoplasmático induciría a la activación de una ruta de señalización intracelular denominada UPR (del inglés *unfolded-protein response*) que desencadenaría la activación del NF- κ B (del inglés *Nuclear Factor-Kappa B*), lo que favorecería la producción de citocinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL) 1 o IL-6 en monocitos y macrófagos, dando lugar a una respuesta inflamatoria (Colbert y col., 2009). La activación de la UPR conlleva a una serie de procesos, entre los que se encuentra la producción de IL-23 y la activación de las células Th17 (vía IL-23/IL-17) (Castro-Santos y col., 2014), [Figura 3 B1](#).

La otra hipótesis planteada, es “la teoría de homodímeros de B27”, ésta plantea, que debido a una infección bacteriana, hipoxia o señales de estrés, se desencadenaría la formación de homodímeros de B27, debido al ensamblaje de las cadenas pesadas de la molécula del HLA B27, libres de β 2 microglobulina. Estos homodímeros se expresarían en la superficie celular y podrían ser reconocidos por células NK y células

T, siendo el objetivo de una respuesta inflamatoria (Kollnberger y col., 2002; Antoniou y col., 2004), **Figura 3 B2**.

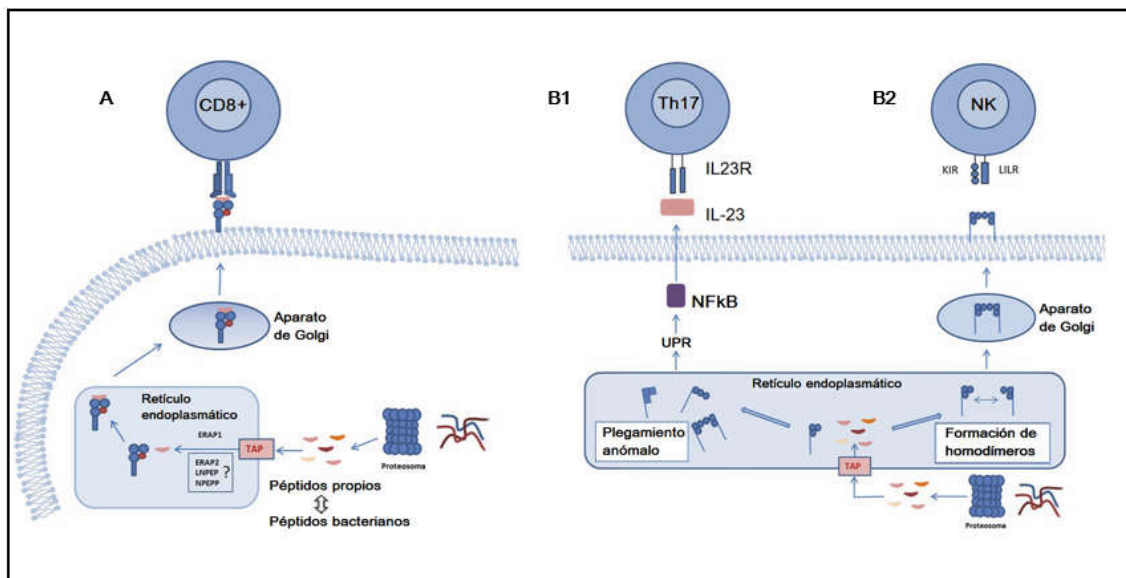


Figura 3. Hipótesis que explican el papel del HLA-B27 en la patogénesis de las Espondiloartritis. A. Representación de la hipótesis del péptido artritogénico, según la cual podría existir un mimetismo molecular entre péptidos propios y foráneos, que desencadenaría una respuesta celular T, que podría llevar a destrucción tisular e inflamación. B1. Hipótesis que sugiere, que el HLA-B27 tiene tendencia a plegarse erróneamente, lo que podría llevar a una respuesta proinflamatoria mediada por la ruta UPR, que derivaría en la producción de IL-23 y la activación de células Th17. B.2 Hipótesis que plantea que una infección bacteriana, hipoxia o señales de estrés, desencadenaría la formación de homodímeros, que podrían ser reconocidos por receptores de las células NK en la superficie celular, desencadenando una respuesta inflamatoria. (Adaptado de Castro-Santos y col., 2014).

4.3 Citoquinas

En la propagación y perpetuación de la inflamación en las EspA, dos citoquinas son de particular interés, una de ellas es el TNF- α y la segunda citoquina de interés es la IL-23.

4.3.1 Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)

Es una proteína reactante de fase aguda, producida principalmente por monocitos y macrófagos, pero también por otras células como linfocitos T y NK. Su función, es la regulación de las células inmunes y la inflamación, por medio de la

inducción de la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1, IL-6 e IL-8, además promueve la angiogénesis y participa en la apoptosis celular (Braun y col., 2000). La implicación del TNF- α en las EspA, ha quedado demostrada, por la sobreexpresión de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) del TNF- α , en las articulaciones sacroiliacas de pacientes con EA (Braun y col., 1995) y por estudios realizados en pacientes con APs, que sugieren una marcada expresión del TNF- α en la membrana sinovial de estos pacientes (Fitzgerald y col., 2009). Pero quizá, la demostración más convincente es, que el tratamiento con los iTNF- α , disminuye algunos signos histopatológicos característicos, como la excesiva vascularización, la hiperplasia sinovial, la infiltración celular y la activación de osteoclastos, reduciendo la destrucción ósea (Fantuzzi y col., 2008; Maksymowych, 2010).

4.3.2 Interleuquina 23 (IL-23)

Es una citoquina pro-inflamatoria, producida por las células dendríticas y macrófagos activados, que desempeña un papel clave en la generación y mantenimiento de un subgrupo de linfocitos T CD4⁺ Th17 (*del inglés T helper 17*), éstos expresan en su superficie el receptor de la IL23 (IL-23R) y conducen a la producción de IL-17 y otras citoquinas pro-inflamatorias como la IL-21 e IL-22. Existe evidencia que la ruta de la UPR, aumenta los niveles de IL-23; la alteración en la producción o señalización de la IL-23, conduciría a respuestas anormales de IL-17, generando inflamación y daño tisular. Por último, se ha visto que el tratamiento con anticuerpos monoclonales (mAb) anti IL-23 como el ustekinumab (UST) (Kavanaugh y col., 2010), y el bloqueo de la IL-17 con el secukinumab (SEC) (Kavanaugh y col., 2016), pueden reducir los signos y síntomas en la APs, y el bloqueo de la IL-17 tendría el mismo efecto en la EA (Sieper y col., 2017), lo que apoya el papel de la IL-23 y de la respuesta Th17 en la patogenia de las EspA.

4.4 Genes diferentes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

En el año 2007, el Wellcome Trust Case Consortium (WTCC) y el Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), llevaron a cabo un estudio de asociación del genoma completo (GWAS), genotipando 14 500 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en 1000 pacientes con EA y en 1500 controles. Este estudio indentificó una asociación del gen IL-23R y del gen de la aminopeptidasa del retículo endoplasmático (ERAP1) con la enfermedad (Burton y col., 2007). ERAP1, es una enzima del retículo endoplasmático, cuya función es recortar péptidos y generar ligandos de una longitud adecuada, para su unión a moléculas de clase I del CMHC. En un estudio posterior, se comprobó que la asociación de ERAP1 y EA, sólo tenía lugar en individuos HLA B27 positivos, sugiriendo que su papel patogénico dependía de la interacción con la molécula HLA B27 (Evans y col., 2011). Los estudios de genoma, también han encontrado una asociación del gen IL-23R, con la susceptibilidad a la APs (Nogales y col., 2009), esto explicaría en parte la frecuente coexistencia de ambas enfermedades. Otro estudio realizado por el TASC, en pacientes con EA, además de replicar los hallazgos iniciales, identificó nuevas asociaciones con desiertos genéticos (regiones del genoma sin genes codificadores de proteínas), en los cromosomas 2p15 y 21q22 y en los genes IL1R2 y ANTXR2 (Reveille y col., 2010).

Se han sucedido publicaciones de estudios de replicación de estas asociaciones genéticas, en diferentes poblaciones incluida la española, como muestran los resultados obtenidos por el grupo de Rueda y col., y por nuestro grupo, respecto a las asociaciones de IL-23R (Rueda y col., 2008), de ERAP1 (Sánchez y col., 2010) y de la región 2p15 (Sánchez y col., 2011) con la EA.

Además de estas definitivas asociaciones, el estudio del genoma en pacientes con EA, ha sugerido potenciales asociaciones con otros genes, como con el receptor del TNF1A (TNFR1A), con el gen TRADD, molécula de señalización del receptor del TNF1 asociado a los *death receptors* (DR), con el gen de la citoquina TNFSF15, miembro de la superfamilia del TNF, con la IL1 α (IL-1A) y con CARD9, receptor de la caspasa miembro 9 (Pointon¹ y col., 2010; Zinovieva y col., 2009; Sims y col., 2008; Pointon² y col., 2010). Otros candidatos, son los genes que codifican las kinasas que

participan en la vía de señalización JAK-STAT a través de IL23R, mutaciones en los genes que codifican estas proteínas, se han asociado a susceptibilidad en la EA (Cortes y col., 2013; Danoy y col., 2010), [Tabla 4](#)

Tabla 4. Descripción de genes y su función asociados a las EspA (EA y APs)

Gen	Función	Espondilitis Anquilosante	Artritis Psoriásica
IL23 R	Vía IL23/Th17	Confirmada	Confirmada
ERAP1	Aminopeptidasa	Confirmada	-
2p15	Desconocida	Confirmada	-
21q22	Desconocida	Confirmada	-
ILR2	Receptor de citoquina	Probable	-
ANTXR2	Vasculogénesis	Probable	-
TNFR1A	Receptor de citoquina	Probable	-
TRADD	Señalización	Probable	-
TNFSF-15	Citoquina inflamatoria	Probable	-
IL1A	Citoquina inflamatoria	Probable	-
CARD9	Defensa en la inmunidad innata	Probable	-

EspA: Espondiloartritis; EA: Espondilitis Anquilosante; APs: artritis posriásica. (Adaptado de Dougados y col., 2011).

4.5 Infecciones

Se ha planteado el papel de las infecciones en la patogenia de las EspA. Los estudios realizados en ratas transgénicas B27 (B27-Tg) alojadas en un ambiente probiótico, han mostrado que desarrollan una enfermedad similar a la espondiloartritis con afectación articular y colitis, por el contrario, cuando crecen en condiciones libres de gérmenes, las ratas B27-Tg no desarrollan la enfermedad (Taurog y col., 1999). Se

ha implicado firmemente varios microorganismos digestivos y genitourinarios, en la Are asociada al HLA B27, sin embargo, esta implicación es menos clara en las otras EspA. También se han propuesto algunos factores víricos como posibles desencadentantes, aunque no se ha encontrado ninguna asociación.

5. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTRITIS

5.1 EVALUACIÓN DE LAS ESPONDILOARTRITIS

En la evaluación de las EspA, además de los parámetros clínicos, de laboratorio y radiológicos, existen diferentes instrumentos e índices para la evaluación de la actividad, y criterios para la evaluación de la respuesta al tratamiento en estas patologías. Éstos también son utilizados en los diferentes estudios y en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Los índices de actividad, función física y respuesta al tratamiento más frecuentemente utilizados en dichos estudios, se muestran en las [Tablas 6 y 7](#).

Tabla 6. Índices de actividad y función física en las Espondiloartritis utilizados en los estudios.

ÍNDICES UTILIZADOS EN LOS ESTUDIOS		
Abreviatura	Nombre	Descripción
ACTIVIDAD		
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index Índice de actividad en EA	Cuestionario autoaplicado que valora la actividad clínica, medida, por: 1.fatiga, 2.dolor espinal, 3.artritis periférica, 4.entesitis, 5. intensidad de la rigidez matinal y 6.duración de la rigidez matinal. Durante la última semana. Puntuación final BASDAI: $[1+ 2+ 3+ ((5+6)/2)] /5$ BASDAI < 4: inactividad
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Índice de actividad de EA	Score calculado a partir de: dolor espinal (p. 2 BASDAI), valoración global del paciente (VGP), artritis periférica (p. 3 BASDAI), duración de la rigidez matinal (p. 6 BASDAI) y la PCR (preferible) o la VSG. ASDAS < 1.3: inactividad
VGP	Valoración global del paciente	Valoración global de la enfermedad por parte del paciente en una escala (0-10), durante la última semana VGP < 4, se considera estable
DAS 28 PCR/VSG	Índice de actividad en afectación poliarticular	Score que incluye el recuento de 28 articulaciones: Número de articulaciones dolorosas (NAD), el número de articulaciones tumefactas (NAT), la VGP, la PCR o la VSG. DAS 28 < 2.6: remisión
Índice de Berlín	Índice de actividad de columna vertebral medido por resonancia	Extensión del edema de médula ósea (grado 0-3) para 23 unidades vertebrales de C2/C3 a L5/S1
FUNCIÓN FÍSICA		
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis functional Index Índice funcional	Cuestionario autoaplicado que evalúa la discapacidad física autopercebida. Incluye 8 preguntas de la función y 2 preguntas relacionadas con la capacidad para realizar actividades de la vida diaria. Puntuación global: promedio de las puntuaciones de las 10 preguntas. Va de 0: mejor función a 10: peor función

Tabla 7. Criterios de respuesta al tratamiento en las Espondiloartritis utilizados en los estudios

CRITERIOS DE RESPUESTA UTILIZADOS EN LOS ESTUDIOS		
Abreviatura	Nombre	Descripción
BASDAI 50	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index improvement índice de actividad	Criterio de respuesta de mejoría del BASDAI $\geq 50\%$ con respecto al BASDAI basal
ASAS 20	Criterios de mejoría ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) $\geq 20\%$	Mejoría $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (escala 0-10), en al menos 3 de los sgtes dominios. No empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 1 en el dominio restante (escala 0-10) en: a) Valoración global del paciente (VGP) b) Dolor espinal c) Función (BASFI) d) Rigidez matinal media de la pregunta (5 y 6 del BASDAI)
ASAS 40	Criterios de mejoría ASAS $\geq 40\%$	Mejoría $\geq 40\%$ y ≥ 2 unidades (escala 0-10), en al menos 3 de los sgtes dominios y no empeoramiento en el dominio restante. a) Valoración global del paciente (VGP) b) Dolor espinal c) Función (BASFI) d) Rigidez matinal media de la pregunta (5 y 6 del BASDAI)
ASAS-PR	Criterios de remisión parcial ASAS	Valor ≤ 2 unidades en cada dominio (escala 0-10) a) Valoración global del paciente (VGP) b) Dolor espinal c) Función (BASFI) d) Rigidez matinal media de la pregunta (5 y 6 del BASDAI)
ASDAS mejoría	Criterios de mejoría del ASDAS	≥ 2 unidades de mejoría en el ASDAS
ACR 20,50,70	Criterios de respuesta ACR (American College of Rheumatology)	-Mejoría $\geq 20, 50, 70\%$ en el recuento de articulaciones dolorosas -Mejoría $\geq 20, 50, 70\%$ en el recuento de articulaciones inflamadas -Mejoría $\geq 20, 50, 70\%$ en al menos tres de las siguientes mediciones: a) Evaluación del dolor por el paciente b) Valoración global del paciente (VGP) c) Valoración global por parte del médico d) Cuestionario de discapacidad física autopercebida (HAQ) e) PCR y VSG
EULAR	Criterios de respuesta del grupo EULAR (European League Against Rheumatism)	-Mejoría $> 20\%$ en el recuento de articulaciones dolorosas -Mejoría $> 20\%$ en el recuento de articulaciones inflamadas o ≥ 5 si el recuento es entre 16-20 -Mejoría $> 20\%$, en al menos dos de las siguientes mediciones: a) Evaluación global por el paciente o el médico b) Evaluación del dolor por el paciente c) VSG
MDA	Minimal disease activity Índice de actividad en APs	Si cumplían 5 de las 7 condiciones: a) Recuento articulaciones dolorosas ≤ 1 b) Recuento de articulaciones inflamadas ≤ 1 c) Evaluación del dolor por el paciente ≤ 15 d) Valoración global del paciente ≤ 20 e) PASI ≤ 0 superficie de área coropral ≤ 3 f) Cuestionario de discapacidad física autopercebida (HAQ) ≤ 5 g) Recuento de entesis inflamadas ≤ 1

5.2 TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTRITIS

Debido a que las axEspA junto con la APs son las más prevalentes, la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes con EA y APs, por lo que el tratamiento se extiende a las demás EspA, teniendo en cuenta sus manifestaciones clínicas predominantes, ya sean axiales o periféricas, además de sus manifestaciones extraarticulares.

Para el tratamiento de las axEspA se tendrán en cuenta las recomendaciones para el manejo de la EA y de la axEspA desarrollado y actualizado en los últimos años, por el grupo ASAS y el grupo EULAR (del inglés *European League Against Rheumatism*), (Braun y col., 2006; Braun y col., 2011; Van der Heijde y col., 2011; Van der Heijde y col., 2017). De igual manera, en el manejo de la APs, se deben considerar las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la APs desarrolladas y actualizadas por el grupo EULAR (Gossec y col., 2012; Gossec¹ y col., 2016) y el grupo GRAPPA (del inglés *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*), (Gossec² y col., 2016).

De forma convencional, el tratamiento consiste en una combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas.

5.2.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico principal en las axEspA consiste en la fisioterapia. El paciente debe realizar ejercicios físicos adaptados de forma individual, con el objetivo de prevenir o retrasar la restricción de la movilidad de la columna, el desarrollo de discapacidad, y mejorar el dolor y rigidez. Como parte del tratamiento no farmacológico, también es importante indicar al paciente la abstención del hábito tabáquico (Van der Heijde y col., 2017).

5.2.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A. AINEs y otros analgésicos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son el tratamiento de primera línea para el control del dolor y la rigidez, tanto en las formas axiales como periféricas de las EspA (Gossec¹ y col., 2016; Van der Heijde y col., 2017). Además, han demostrado mejorar la función y calidad de vida. Es de interés señalar, que los datos de estudios realizados en pacientes con EA han sugerido, que el uso de AINEs de forma continua en pacientes con una PCR elevada, conduce a la reducción de la progresión del daño estructural, comparados con aquellos que han utilizado los AINEs a demanda (Wanders y col., 2005; Kroon y col., 2012), sin embargo, estos datos que parecen indicar que los AINEs pueden tener un efecto modificador de la enfermedad, no han sido confirmados por otros estudios en la actualidad.

Los analgésicos como el paracetamol y los opiáceos, también pueden considerarse para el control del dolor en pacientes con axEspA en los que los AINEs estén contraindicados, sean insuficientes o mal tolerados; aunque no hay estudios que demuestren su eficacia (Van der Heijde y col., 2017).

B. Corticoides

Las infiltraciones con glucocorticoides (GC) locales, se utilizan sobre todo en formas con afectación periférica, ya sea articular o entesítica (Gossec¹ y col., 2016; Van der Heijde y col., 2017). También pueden ser de utilidad en casos seleccionados, como infiltrados localmente en las articulaciones sacroiliacas y facetarias, o en la coxitis refractaria a AINEs. De forma sistémica, los GC pueden ser utilizados a la dosis mínima efectiva en pacientes con APs (Gossec¹ y col., 2016).

C. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEs)

El tratamiento con FAMEs como la sulfazalacina (SSZ), metotrexato (MTX) y leflunomida (LFN), debe considerarse, evaluando su utilización de forma individual. El uso de FAMEs, va estar dirigido a las formas periféricas de pacientes con axEspA (Van der Heijde y col., 2017), y en los pacientes con afectación periférica en los que exista afectación poliarticular, dactilitis refractaria a tratamientos previos, daño radiográfico o manifestaciones extrarticulares (Gossec¹ y col., 2016). No hay evidencia de la eficacia del uso de FAMEs, en el manejo de las manifestaciones axiales de las axEspA, por lo que su uso sólo puede ser considerado en casos excepcionales, en los que no exista otra opción terapéutica y por un período de tiempo limitado (Van der Heijde y col., 2017).

D. Fármacos biológicos inhibidores del TNF- α (iTNF- α)

La participación del TNF- α en la patogenia de las EspA, ha sido descrita y confirmada en varios estudios (Braun y col., 1995; Ritchin y col., 1998), por lo que en la actualidad, está indicado el tratamiento con fármacos biológicos iTNF- α .

Según las guías actuales para el manejo de las EspA, en los pacientes con axEspA, se debe considerar el uso de terapia biológica (TB) con los iTNF- α , si después del uso al menos de 2 AINEs, a las dosis máximas recomendadas y toleradas durante al menos 4 semanas, persiste la actividad inflamatoria medida por un BASDAI ≥ 4 o un ASDAS $\geq 2,1$, además de la opinión de un médico experto (Braun y col., 2011; Van der Heijde y col., 2017), [Figura 4](#).

En pacientes con APs y artritis periférica, con respuesta inadecuada al menos a un FAMEs durante 3-6 meses generalmente, o en pacientes con entesitis y dactilitis refractarias a los tratamientos previos, la terapia con un fármaco biológico debe ser considerada, usualmente con un fármaco iTNF- α (Gossec¹ y col., 2016; Gossec² y col., 2016), [Figura 5](#).

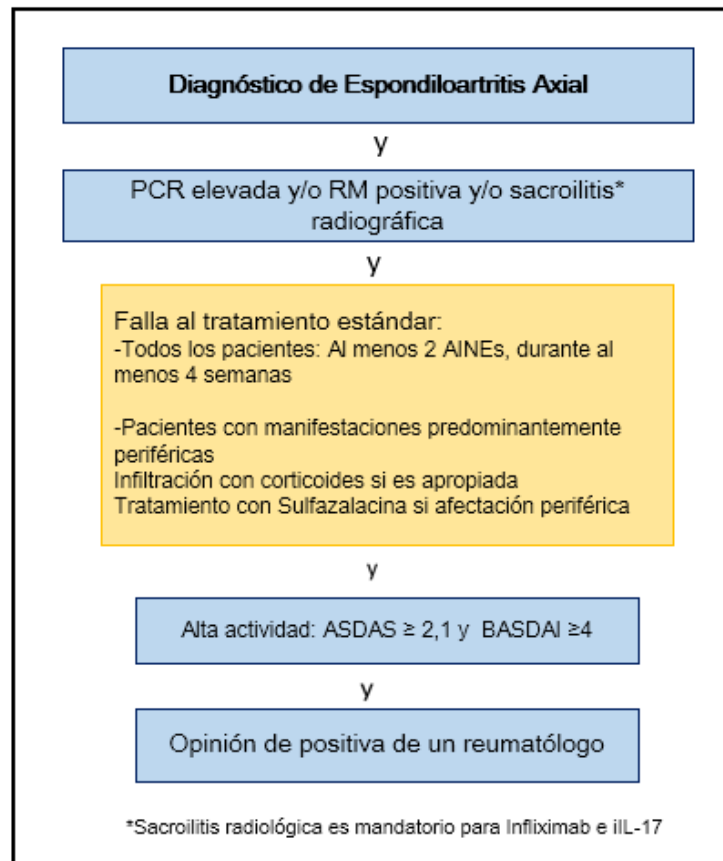


Figura 4. Algoritmo de tratamiento simplificado ASAS-EULAR para el manejo de la Espondiloartritis axial con terapia biológica. PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; ASDAS: Score de actividad de EA. BASDAI: índice de actividad en la EA; iIL-17: inhibidor de IL-17. (Adaptado de Van der Heijde y col., 2017).

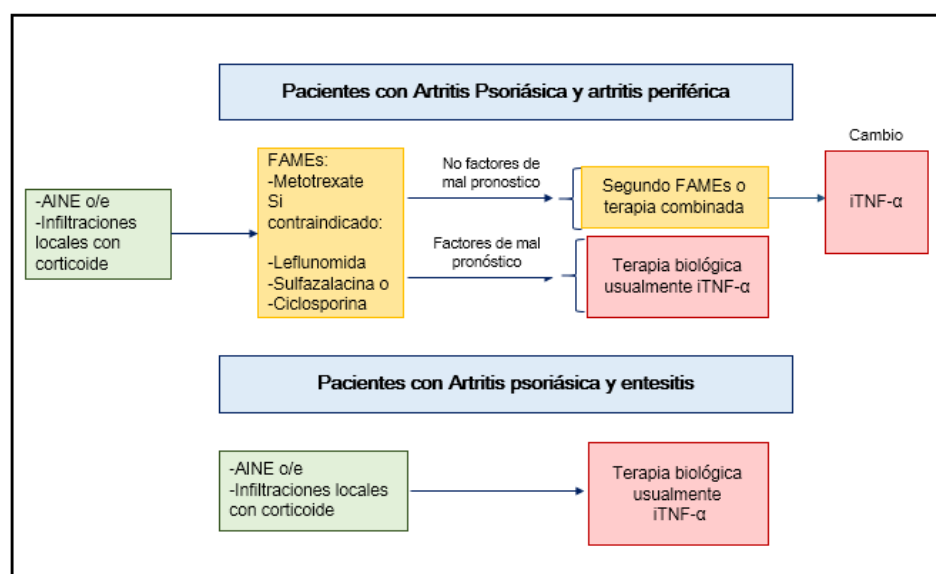


Figura 5. Algoritmo de tratamiento simplificado EULAR para el manejo de la artritis psoriásica con afectación periférica. FAMES: fármaco modificador de la enfermedad sintético; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; iTNF- α : inhibidor del TNF- α . (Adaptado de Gossec² y col., 2016).

En la actualidad, existen 5 fármacos biológicos $\text{iTNF-}\alpha$ aprobados para su uso en las EspA: infliximab (IFX), un anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1 quimérico (humano-murino), etanercept (ETN), una proteína humana de fusión, compuesta por el receptor del TNF- α (TNFR2) y la porción Fc de la IgG1 humana, adalimumab (ADA), un mAb IgG1 humano, certolizumab pegol (CZP), un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado conjugado con el polietilenglicol y el golimumab (GOL) un mAb IgG1 humano (Willrich y col., 2015), [Figura 6](#) y [Tabla 5](#).

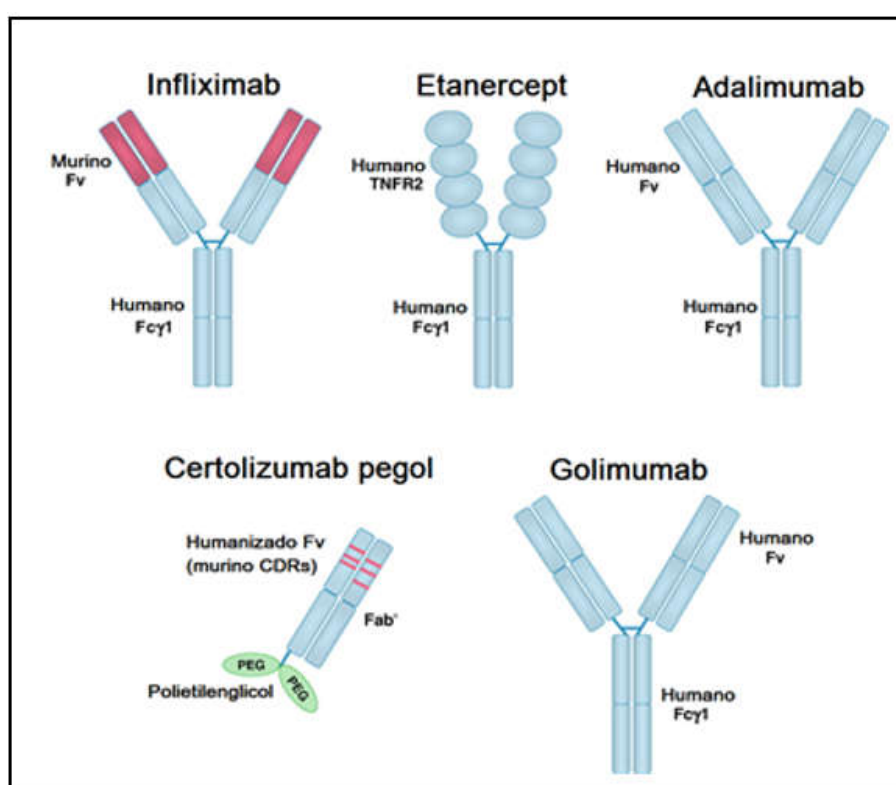


Figura 6. Diagramas simplificados de las estructuras moleculares de los 5 antagonistas del TNF- α . Fc: fracción constante, Fv: fracción variable, Fab: fragmento de unión al antígeno, TNFR2: receptor del TNF- α , PEG: polietilenglicol. (Adaptado de Tracey y col., 2008).

Tabla 5. Inhibidores del TNF- α , estructura, diana terapéutica, indicaciones y vías de administración.

iTNF- α	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB	GOLIMUMAB
ESTRUCTURA DEL ANTICUERPO	mAb quimérico	Proteína de fusión del receptor del TNF α y la IgG1 humana	mAb humano	mAb humanizado	mAb completamente humano
DIANA	TNF- α soluble y de membrana	TNF- α soluble y de Membrana y TNF β (linfotoxina α o LT α 3)	TNF- α soluble y de membrana	TNF- α soluble y de membrana	TNF- α soluble y de membrana
INDICACIONES en EspA	EA y APs	EA, nr-axEspA y APs	EA, nr-axEspA y APs	EA, nr-axEspA y APs	EA, nr-axEspA y APs
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea

EspA: Espondiloartritis; EA: Espondilitis Anquilosante; nr-axEspA: Espondiloartritis axial no radiológica; APs: artritis psoriásica; TNF- α : Factor de necrosis tumoral; mAb: Anticuerpo monoclonal. (Adaptado de Willrich y col., 2015).

Los fármacos biológicos iTNF- α , se unen a la forma soluble y transmembrana del TNF- α , en el caso de la proteína de fusión, también es capaz de unirse a TNF β o linfotoxina α (LT α 3), de esta forma impiden la unión del TNF- α a sus receptores, interfiriendo en las vías de traducción de señales de esta citoquina, inhibiendo así los procesos de inflamación. Aunque no hay estudios comparativos directos entre los distintos iTNF- α , la mayoría de los ECAs, han demostrado una eficacia similar entre los diferentes iTNF- α en el control de la enfermedad activa, por lo que la elección del fármaco dependerá del criterio médico y de las características individuales del paciente (Juanola y col., 2011; Fernández Sueiro y col., 2011).

Se ha demostrado que la terapia con fármacos iTNF- α , mejora los signos y síntomas y la capacidad funcional en la EA (Callhoff y col., 2015; Machado y col., 2013). En la APs el uso de iTNF- α ha mostrado ser efectivo, tanto en las manifestaciones articulares como en las cutáneas (Antoni y col., 2005; Kavanaugh y

col., 2007), sin embargo actualmente no hay suficiente evidencia sobre el uso de los iTNF- α en las manifestaciones axiales, por ello se extrapola la evidencia encontrada en la EA a la APs (Fernández Sueiro y col., 2011).

En cuanto a su nivel de efectividad, varios ECAs han mostrado que la respuesta BASDAI 50 es alcanzada por un 45-60% de pacientes con EA después de 3-6 meses de tratamiento con los iTNF- α (Davis y col., 2003; Van der Heijde D y col., 2005; Inman y col., 2008). Otros ECAs han mostrado que las respuestas ASAS 20 y ASAS 40, se consiguen en un 55-65% y 40-50% respectivamente en pacientes con EA después de 3-6 meses de terapia con los iTNF- α (Davis y col., 2003; Van Der Heijde y col., 2006, Inman y col., 2008). De otro lado, estudios de cohortes y registros nacionales han descrito que las respuestas BASDAI 50, ASAS 20 y ASAS 40 se alcanzan en un 50-70%, 60-70% y 45-50% de pacientes respectivamente, después de 3-6 meses de terapia con los iTNF- α (Van Der Heijde y col., 2006; De Vries y col., 2009; Pendersen y col., 2010). En los pacientes con APs y afectación periférica, los resultados de los ECA han dado a conocer, que la respuesta ACR 20 y ACR 50, se alcanza en un 54-60% y en un 35-40% de pacientes respectivamente a los 3-6 meses de tratamiento con los iTNF- α (Antoni y col., 2005; Mease y col., 2005), y los datos de registros poblacionales han descrito que los criterios de buena respuesta EULAR, son alcanzados por un 54% de pacientes (Glinbortg y col., 2011).

Por último, aunque no se ha demostrado que el bloqueo del TNF- α , reduzca la progresión radiográfica o formación de hueso nuevo en pacientes con EA (Van Der Heijde y col., 2009), hay estudios que describen un papel de los iTNF- α en la disminución de la progresión radiográfica en columna, en pacientes tratados con estos agentes, especialmente cuando se inicia tratamiento temprano y se continúa durante un tiempo prolongado (Haroon y col., 2013).

E. Nuevos fármacos biológicos no iTNF- α

En los últimos años, se han desarrollado nuevas terapias biológicas (TB) alternativas en el tratamiento de las EspA, como son los inhibidores de la IL-17 e IL-23 y los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4).

Los fármacos biológicos como el ustekinumab, un mAb totalmente humano inhibidor IL12/23 y el secukinumab, un mAb también completamente humano, inhibidor de la IL-17A, han sido aprobados para su uso en APs (Braun, 2016), considerándose su utilización en pacientes con APs periférica que hayan utilizado al menos un FAMEs y en los que el uso de los iTNF- α no sea apropiado (Gossec¹ y col., 2016).

El secukinumab, también ha mostrado ser efectivo en la EA activa (Sieper y col., 2017), por lo está indicado en pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional (Van der Heijde y col., 2017).

Por último, el apremilast (APR), otro fármaco biológico de reciente aparición, inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), también está aprobado para el tratamiento de la APs (Braun, 2016) y está indicado en pacientes con afectación periférica, que hayan tenido una respuesta inadecuada al menos un FAMEs y en los que el uso de los iTNF- α no sea apropiado (Gossec¹ y col., 2016).

6. FACTORES CLÍNICOS, BIOLÓGICOS Y GENÉTICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS FÁRMACOS iTNF- α .

6.1 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En las últimas décadas, el mayor entendimiento de la patogenia de las EspA, la aparición de nuevas terapias biológicas bloqueadoras del TNF- α , y de terapias alternativas con distintas dianas terapéuticas en el tratamiento de las EspA, ha supuesto un gran avance en el campo de la Reumatología.

Varios estudios han confirmado, que los fármacos inhibidores del TNF- α , son efectivos en el control de la actividad de las EspA. No obstante, existe una proporción de pacientes en los que se tiene que suspender el tratamiento debido a su ineficacia (Baraliakos y col., 2011), a la pérdida de la respuesta inicial o a la aparición de eventos adversos (Gerad-Benoist y col., 2012). Así mismo, se conoce que el tratamiento y mantenimiento de estas terapias, supone un alto costo económico (Tsifetaki y col., 2015).

Por lo demás, la detección de marcadores clínicos y/o genéticos que permitieran predecir una respuesta óptima al tratamiento con los iTNF- α , facilitaría la indicación terapéutica y mejoraría sin duda el coste-beneficio de estos tratamientos.

En los últimos años, diferentes estudios con datos de ECAs y estudios de cohortes observacionales, realizados en pacientes con EA y APs, han investigado y mostrado como posibles predictores de respuesta al tratamiento con los iTNF- α , a factores clínicos, biológicos y genéticos. A continuación, describiremos los potenciales predictores de respuesta más frecuentemente descritos en los estudios.

6.2 FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS iTNF- α

En la valoración clínica, los factores predictores de respuesta más comúnmente asociados son: características del paciente y del desarrollo de la enfermedad, parámetros de laboratorio, e índices de actividad y función física. Aunque muchos de estos predictores han sido descritos de forma conjunta, a continuación los describiremos de forma independiente para su mayor comprensión.

6.2.1 CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

A. Sexo Masculino:

Una revisión sistemática reciente, de estudios realizados en pacientes con EA y APs, concluyó que el género masculino, la edad joven, valores elevados del índice BASDAI y la PCR, bajos índices del BASFI y la positividad del HLA B27, son predictores de respuesta a la terapia con los iTNF- α , medida por el BASDAI 50 en pacientes con EA, este estudio no encontró predictores de respuesta en la APs (Maneiro y col., 2015). De igual forma, los datos de estudios observacionales realizados en pacientes con EA, han identificado al sexo masculino como un factor predictor de respuestas BASDAI 50, ASAS 20 y ASAS 40 (Arends y col., 2011), y como un predictor de respuestas ASDAS (Fagerli y col., 2011; Ramiro y col., 2012).

También se han realizado estudios en pacientes con APs, y debido a las diferentes formas de expresión clínica, ya sea axial, periférica o mixta, los criterios de respuesta utilizados en los estudios son heterogéneos. Los datos de estudios observacionales realizados en pacientes con APs con afectación predominantemente periférica, han descrito al sexo masculino, como un factor predictor de alcanzar respuestas ACR 50 y respuestas EULAR (Van den Bosch y col., 2010), y como un predictor de alcanzar MDA (del inglés *minimal disease activity*), en pacientes con afectación predominantemente axial, tratados con estos agentes (Lubrano y col.,

2016). Cabe mencionar que el género masculino, también ha sido descrito como un factor que puede predecir continuación y mantenimiento de la terapia con estos fármacos en pacientes con EA (Kristensen y col., 2010; Grintborg y col., 2010; Grintborg y col., 2013), y en pacientes con APs (Grintborg y col 2011). En concordancia con lo previo, se ha descrito que el género femenino puede ser un predictor negativo de respuesta a la terapia con estos agentes (Lorenzin y col., 2015).

B. Edad

La edad es uno de los factores asociados con mayor frecuencia a respuesta, en la mayoría de estudios. Una edad joven “en el momento del estudio”, ha sido identificada como un posible predictor de respuesta al tratamiento con los iTNF- α , medida por el BASDAI y BASDAI 50 (Rudwaleit¹ y col., 2008; Rudwaleit³ y col., 2009; Lord y col., 2010), ASAS 20 (Mandal y col., 2015) y ASAS 40 (Rudwaleit³ y col., 2009), en pacientes con EA. Un estudio reciente que analizó la relación entre la duración de la enfermedad y otros factores, con la respuesta al tratamiento en pacientes con EA, describió que la respuesta a la terapia fue mayor, en los pacientes con una duración de la enfermedad menor o igual a 2 años y fue aún mayor en el subgrupo de pacientes con una edad “menor o igual a 40 años” y HLA B27 positivo al momento del diagnóstico, sugiriendo que una corta duración de la enfermedad y una edad joven al momento del diagnóstico, son factores importantes a la hora de tomar decisiones terapéuticas (Baraliakos y col., 2015).

En pacientes con nr-axEspA, también se ha reportado una edad joven “menor a 30 años”, como un predictor de respuestas ASAS 40 y BASDAI 50 (Haibel y col., 2008) y una edad joven “menor de 40 años”, como un predictor de respuestas ASAS 40, BASDAI 50 y ASDAS (Sieper² y col., 2013).

Al igual que en las axEspA, los estudios de pacientes con APs, también han mostrado que la edad, es un factor que puede predecir respuesta a la terapia (Lervolino y col., 2012).

C. Raza

En cuanto a la raza, hay un estudio observacional de una cohorte de pacientes chinos con EA, que describen mejores respuestas medidas por el BASDAI y respuestas ASAS, al compararlos con los hallazgos de estudios realizados en pacientes de raza caucásica. Los autores sugieren que una explicación podría ser, el acceso más fácil al sistema de salud cubierto por el seguro médico, lo que haría iniciar el tratamiento de forma precoz, con mejores respuestas posteriores (Chou y col., 2010).

D. Tabaco

En la última década, la influencia del consumo de tabaco y su relación con las EspA, ha sido motivo de investigación en diferentes estudios. Se ha descrito un efecto negativo en la respuesta y pobre adherencia al tratamiento con los iTNF- α , en pacientes con axEspA y estatus de fumador o exfumador en el momento del estudio, comparados con los que nunca fumaron (Glintborg y col., 2016; Ciruea y col, 2016). Así mismo, se han descrito índices de actividad basales más elevados en pacientes con EspA fumadores comparados con los no fumadores (Glintborg y col., 2016).

El mecanismo subyacente de la influencia del tabaco en la respuesta a los iTNF- α , no está claro. Además de la interferencia en los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los iTNF- α , otros factores pueden verse involucrados. Se ha visto que el tabaco, aumenta los niveles de PCR de manera dosis-dependiente y los niveles de dolor, mediado por un proceso de información neurosensorial desde un tejido dañado por la hipoxia o vasoconstricción (Ciruea y col, 2016).

E. IMC (índice de masa corporal)

Se ha propuesto que el IMC elevado, influye de forma negativa en la respuesta a los iTNF- α . Los datos de dos estudios realizados en pacientes con axEspA mostraron que el IMC elevado (IMC: 25-30 Kg/m²), se asocia con una menor respuesta BASDAI

50 (Ottaviani y col., 2012), y otro trabajo mostró, que tanto el sobrepeso como la obesidad (IMC: 25-30 Kg/m² e IMC >30 Kg/m²) respectivamente, asociado al género femenino, se asocian con una pobre tasa de respuesta a la terapia con estos agentes (Gremese y col., 2014).

Parece ser que el tejido adiposo, tiene un rol activo en la producción de ciertas citoquinas circulantes, incluidas citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6 y el TNF- α , las cuales están involucradas en la patogenia de diferentes enfermedades reumáticas, por lo cual, el tejido adiposo podría tener un papel modulador en la respuesta a los iTNF- α (Gremese y col., 2014).

6.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

A. Duración de la enfermedad.

La duración de la enfermedad es otro factor implicado en la respuesta. Uno de los primeros estudios realizados en la búsqueda de predictores de respuesta a la terapia con los iTNF- α , en pacientes con EA, halló una mayor probabilidad de alcanzar respuesta BASDAI 50, en pacientes jóvenes, con una corta duración de la enfermedad y niveles bajos del BASFI (Rudwaleit² y col., 2004). Otro estudio más reciente mostró resultados similares, en los que una edad joven, asociada a una duración de la enfermedad menor a 2 años, es un predictor de respuesta a la terapia, en estos pacientes (Baraliakos y col., 2015).

Los mismos resultados han sido encontrados en pacientes con nr-axEspA y APs (Haibel y col., 2008; Lubrano y col., 2016). En el mismo sentido, se ha descrito que hay una tendencia a una mayor duración de la enfermedad, en los pacientes con EA que no responden a la terapia con los iTNF- α (Stone y col, 2004).

B. Artritis periférica.

La presencia de artritis periférica, que traduce actividad de la enfermedad, ha sido indentificada como un predictor basal independiente de alcanzar respuestas ASAS 20 y BASDAI 50, y como un factor predictor de continuación al tratamiento con los iTNF- α en pacientes con EA (Arends y col., 2011; Kristensen y col., 2010). Un estudio que comparó los índices de actividad BASDAI versus ASDAS, como criterio elegible para iniciar terapia con los iTNF- α en pacientes con EA, observó una tendencia a mejores respuestas, en presencia de articulaciones inflamadas, comparados con aquellos pacientes que no las tenían (Fagerli y col., 2012).

Del mismo modo, la afectación poliarticular y valores elevados de PCR, se han propuesto como predictores de alcanzar respuesta ACR 50 en pacientes con APs (Van den Bosch y col., 2010).

A partir de los datos, mostrados en los diferentes estudios, se podría sugerir que los pacientes con EspA y una alta carga inflamatoria, objetivada por la presencia de artritis periférica y una PCR elevada, se beneficiarían más de la terapia con los fármacos iTNF- α .

C. Entesitis

La entesitis es otro de los factores clínicos propuestos. Un estudio llevado a cabo para indentificar predictores de ASAS-PR en pacientes con EA, señaló que la presencia de entesitis, psoriasis y bajos valores de PCR predecían una menor probabilidad de alcanzar respuesta (Spadaro y col., 2013). Así mismo, un trabajo realizado en pacientes con APs, ha mostrado que la ausencia de entesitis, es un factor que puede predecir MDA (Lubrano y col, 2016).

D. HLA B27 (Antígeno leucocitario humano B27)

Aunque el HLA B27 es un factor genético, describiremos su asociación con la respuesta al tratamiento en este apartado.

Diferentes estudios han mostrado, que la positividad del HLA B27 es un factor, que puede predecir una respuesta positiva a la terapia con los agentes iTNF- α , en pacientes con EA (Rudwaleit³ y col., 2009; Baraliakos y col., 2015). Sin embargo, hay trabajos que no han encontrado diferencias en la respuesta, entre los pacientes con EA HLA B27 positivos y los negativos (Van der Heijde y col., 2006).

No está claro el motivo por el cual, la positividad del HLA B27, se asocia a una mayor respuesta al tratamiento. Se ha planteado, que su valor predictivo de respuesta sea debido a que la positividad del HLA B27, podría influir en un diagnóstico temprano, lo que conduciría a un tratamiento más precoz de la enfermedad. Otra posibilidad sería, que la biología de la EA difiere entre los pacientes HLA B27 positivos y los negativos (Arends y col., 2012). También se conoce que el TNF- α , está asociado con la activación del promotor (región de ADN donde se unen los factores que promueven la transcripción del gen) del HLA B27 (Zhao y col., 2008), y el TNF- α tiene un papel fundamental en la patogenia de las EspA. Esto es consistente, con los hallazgos de estudios realizados en ratas transgénicas HLA B27 positivo, en las que el bloqueo de TNF- α , está asociado con la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal y la enteritis (Milia y col., 2009; Milia y col., 2011).

6.2.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

A. Velocidad de sedimentación globular (VSG) y Proteína C reactiva (PCR)

Los reactantes de fase aguda elevados y en particular una PCR elevada al inicio del tratamiento, se han propuesto como predictores de respuesta favorable, en pacientes con EspA tratados con los iTNF- α . Este dato es de interés, porque se ha descrito que los niveles de PCR y los de VSG en el suero, no se correlacionan bien

con la actividad en la EA (Spoorenberg y col., 1999). Sin embargo, la mayoría de estudios coinciden en este hecho, y sugieren que cuanto mayor actividad exista en términos de PCR, los pacientes responderán mejor al tratamiento, alcanzando respuestas BASDAI 50 (Visvanathan y col., 2008, De Vries y col., 2009, Lord y col., 2010, Ottaviani y col., 2012), ASAS 40 (Rudwaleit³ y col., 2009), ASAS 20 (Van Der Heijde y col., 2005; Inman y col., 2008; Visvanathan y col., 2008), ASAS-PR (Davis y col., 2005; Rudwaleit³ y col., 2009), y mejoría del ASDAS (Fagerli y col., 2011; Vastesaeger y col., 2011; Fagerli y col., 2012) en pacientes con EA.

Los datos de estudios realizados en pacientes con APs sugieren lo mismo. Un estudio español, mostró que una PCR elevada y la ausencia de afectación articular de caderas y rodillas, predijo alcanzar respuesta ACR 50 en estos pacientes (Gratacós y col., 2007).

En cuanto a la VSG, hay estudios que han asociado valores basales elevados de VSG y respuesta favorable al tratamiento en pacientes con EA (Lord y col., 2010; Arends y col., 2011), y otros estudios no han encontrado relación entre VSG y respuesta, en pacientes con EA ni APs (De Vries y col., 2009; Lervolino y col., 2012).

B. Índice de actividad BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

El BASDAI, es el índice de actividad subjetivo más importante, el cual es cumplimentado por el paciente, de ahí la facilidad de su uso en la práctica clínica, así como en los ECAs. Al igual como sucede con la PCR, la mayoría de los estudios están de acuerdo, en que a mayor índice BASDAI previo al inicio de la terapia, la respuesta será mayor. Los datos de los estudios han mostrado que el BASDAI basal elevado, es un potencial predictor de alcanzar respuestas BASDAI 50 (Rudwaleit² y col., 2004; Lord y col., 2010), ASAS 20 (Davis y col., 2005) y ASDAS (Sieper² y col., 2012) en pacientes con EA. También es de interés señalar, que un BASDAI elevado, se ha propuesto como un predictor de interrumpir el tratamiento con estos fármacos (Lorenzin y col., 2015).

C. Índice funcional BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis functional Index)

El índice funcional BASFI también es de interés, porque la mayoría de los estudios concuerdan, en que un mejor estatus funcional o bajas puntuaciones del índice BASFI, previos a iniciar el tratamiento con los iTNF- α , son un predictor basal independiente de alcanzar respuestas BASDAI 50 (Glintborg y col., 2010; Rudwaleit² y col., 2004), ASAS 20 (Davis y col., 2005) y ASAS PR (Rudwaleit¹ y col., 2008) en pacientes con EA. Estos mismos resultados se han descrito en pacientes con APs (Lervolino y col., 2015).

D. Otros índices de actividad

El índice de actividad compuesto ASDAS (del inglés *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), también se ha propuesto como predictor de respuesta en pacientes con EA (Pedersen y col., 2010; Maneiro y col., 2015). Una mayor puntuación en el índice de Berlín, el cual mide actividad por el grado de inflamación encontrado en la RM de columna, también ha mostrado ser predictivo de respuesta (Rudwaleit² y col., 2008). Otros índices más subjetivos, como la valoración global de la enfermedad por parte del paciente (VGP) (Davis y col., 2005; Rudwaleit³ y col., 2009; Maneiro y col., 2015), elevadas puntuaciones del dolor lumbar (Davis y col., 2005) y la rigidez matinal (Rudwaleit³ y col., 2009), también se han sido sugeridos. No obstante, muchos de estos estudios muestran resultados contrarios (Rudwaleit³ y col., 2009; Lorenzin y col., 2015). Estas discrepancias pueden ser explicadas, debido a que algunos de estos factores son componentes del índice BASDAI o de los criterios de respuesta ASAS, por lo tanto no son variables independientes (Davis y col., 2005). Además, el índice de actividad subjetivo BASDAI, no puede diferenciar entre el dolor lumbar causado por inflamación o daño estructural y dolor muscular (Rudwaleit² y col., 2008).

En resumen, después de la revisión de diferentes estudios de la literatura, referentes a predictores clínicos de respuesta al tratamiento con los iTNF- α , en pacientes con EspA, podemos sintetizar diciendo, que la actividad de la enfermedad puesta de manifiesto por la presencia de artritis periférica y reactantes de fase aguda

elevados, así como un alto índice de actividad, un alto estatus funcional, el sexo masculino, una edad joven, una corta duración de la enfermedad y la positividad del HLA B27, son potenciales predictores de respuesta favorable a la terapia con estos agentes, [Figura 6](#).

De igual manera, también podemos concluir, que entre los factores predictores de no respuesta más frecuentemente descritos están: el sexo femenino, la presencia de entesitis, y factores susceptibles de modificación como el sobrepeso y el tabaquismo, [Figura 7](#).

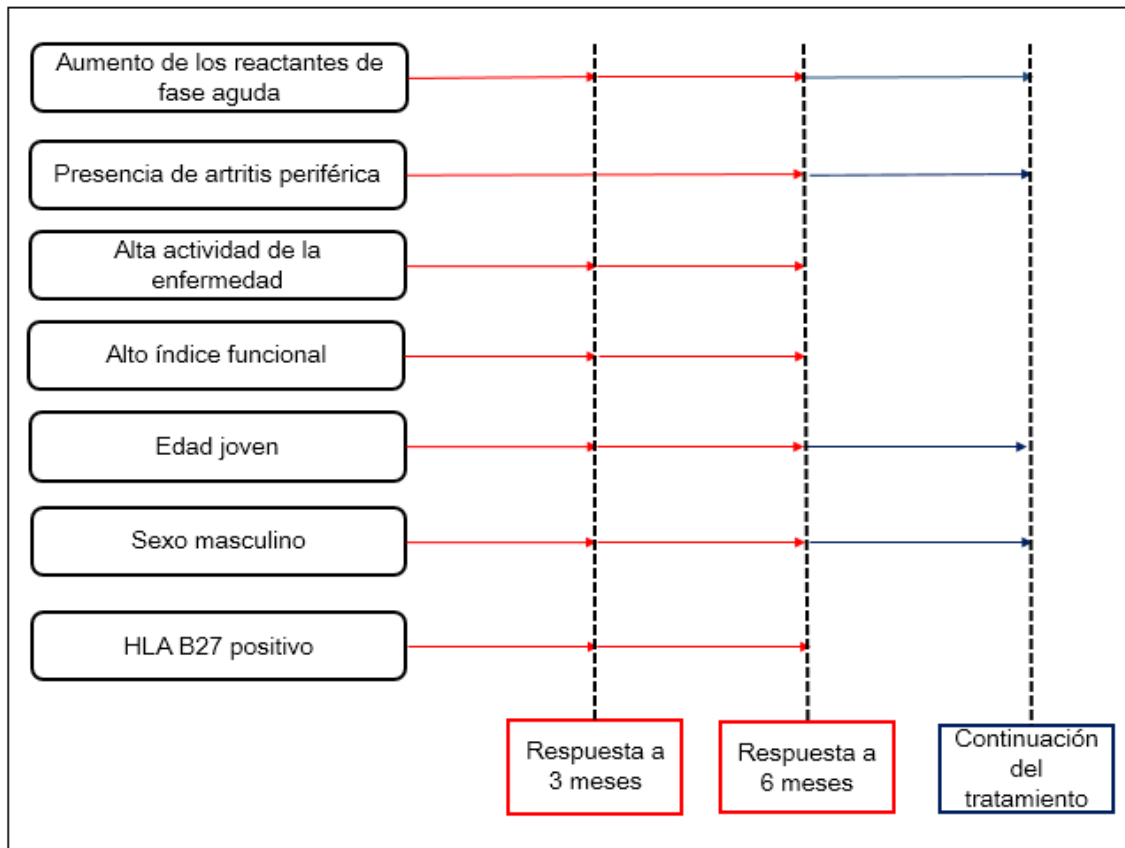


Figura 7. Factores clínicos asociados a respuesta al tratamiento con los iTNF- α . HLA B27: Antígeno leucocitario humano B 27; iTNF- α : inhibidor del TNF- α . (Adaptado de Arends y col., 2012).

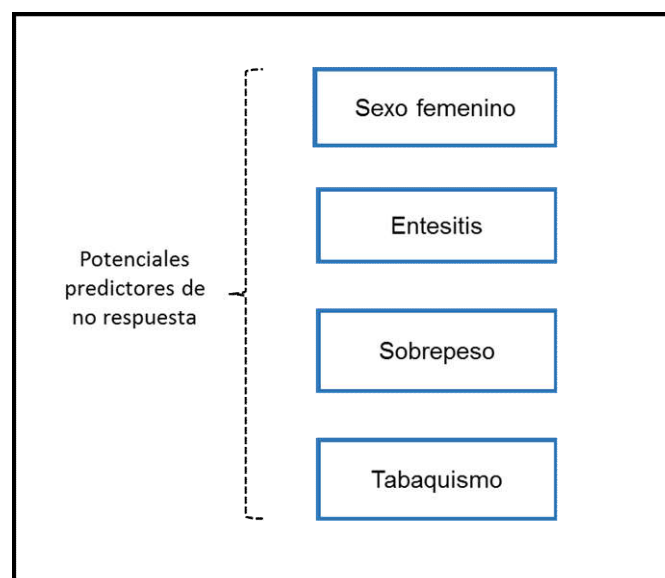


Figura 8. Factores clínicos asociados a una respuesta negativa al tratamiento con los iTNF- α . ITNF- α : inhibidor del TNF- α

6.2.4 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

A. Tratamiento concomitante

Se ha sugerido que el uso de FAMEs como el Metotrexato en combinación con los iTNF- α aumentan la eficacia terapéutica (Perez-Guijo y col., 2007), y se asocian con una mayor supervivencia del tratamiento biológico en las EspA (Glinborg y col., 2011). Lo que destacan algunos trabajos, es que el uso concomitante de FAMEs disminuye el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco comparado con la monoterapia, lo cual sugiere un rol protector de los FAMEs en prevenir la inmunogenecidad y esto puede reflejarse en una menor tasa de interrupción del fármaco (Martinez y col., 2015). No obstante, la mayoría de estudios muestran, que el uso de FAMEs no añade beneficio al tratamiento con los fármacos iTNF- α en monoterapia en las EspA (Mulleman y col., 2011; Kavanaugh y col., 2012; Maneiro y col., 2015).

B. Primer inhibidor del TNF- α

Los resultados de estudios observacionales han mostrado, que el no haber utilizado terapia biológica previa, predice una mayor tasa de respuesta terapéutica (Eder¹ y col., 2010), y los datos de registros poblacionales han mostrado que los pacientes que sólo utilizaron un primer iTNF- α , tuvieron mejores tasas de respuestas que los que cambiaron a un segundo fármaco (Lie y col., 2011).

6.3 FACTORES BIOLÓGICOS (PROTEICOS), ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS iTNF- α

Durante los últimos años, se han propuesto varias citoquinas y proteínas de fase aguda, como potenciales biomarcadores de respuesta al tratamiento en las EspA. En este sentido también se han implicado marcadores biológicos relacionados con el metabolismo del cartílago y hueso.

6.3.1 Citoquinas y proteínas de fase aguda.

Debido al rol que desempeña en la patogenia de las EspA, el TNF- α ha sido estudiado y se ha sugerido que niveles basales elevados de esta citoquina pueden ser de utilidad para valorar respuesta en pacientes con EA (Stone y col., 2004). Otra citoquina pro-inflamatoria, la interleuquina 6 (IL-6), también ha sido estudiada. Se han encontrado, niveles basales más elevados de IL-6, en pacientes con EA que alcanzaron respuestas BASDAI 50 y ASAS 20, en comparación con los no respondedores (Visvanathan y col., 2008). La interleuquina 1 α (IL-1 α), también discriminó entre pacientes con EA respondedores y no respondedores, niveles basales elevados de esta citoquina, fueron asociados con respuesta ASAS 40 (Romero-Sanchez y col., 2008). Otro reactante de fase aguda, la proteína sérica amiloide (SAA), también ha sido implicada. Un estudio mostró, que la combinación de niveles elevados de ésta proteína y de la PCR, fueron fuertes predictores de respuesta BASDAI 50, en pacientes con EA (De Vries y col., 2009). El factor de crecimiento derivado del endotelio (VEG-F), es una proteína implicada en la vasculogénesis, y también ha sido propuesta como un biomarcador de respuesta al tratamiento con estos fármacos. Niveles basales elevados del VEG-F, se han encontrado en pacientes con axEspA que alcanzaron respuestas BASDAI y ASDAS (Pedersen y col., 2011).

Por último, algunas combinaciones específicas de biomarcadores a nivel basal, han mostrado ser predictores de respuesta en pacientes con EA. Un estudio que analizó 92 proteínas en suero, identificó que la combinación de niveles basales bajos de leptina, una hormona que desempeña un papel importante en el metabolismo de la

grasa, niveles elevados de inmunoglobulina M (Ig M) y el VEG-F, son fuertes predictores de respuesta BASDAI 50. Además, este mismo estudio mostró, que los niveles basales bajos de insulina, y el propéptido del colágeno tipo I amino terminal (PINP), un marcador de formación ósea, fueron buenos predictores de respuesta ASAS 20 (Wagner y col., 2012).

6.3.2 Factores relacionados con el recambio de cartílago y hueso

De las proteínas relacionadas con el metabolismo del cartílago y hueso, la más estudiada es la metaloproteínasa 3 (MMP-3), que es una enzima implicada en la degradación de la matriz extracelular del cartílago. Se ha descrito que la MMP-3, puede ser un potencial biomarcador para controlar respuesta a la terapia con iTNF- α , en pacientes con EA (Whoo y col., 2007). En APs, un trabajo mostró, que los niveles basales elevados de MMP-3 y su disminución tras el tratamiento, son un predictor independiente de alcanzar respuesta. Este mismo estudio también encontró, que altos niveles de la proteína oligomérica de matriz (COMP), una proteína implicada en el remodelamiento de cartílago y hueso, también fue un predictor independiente de alcanzar respuesta en pacientes con APs (Chandran y col., 2013).

Otras proteínas relacionadas con el recambio del cartílago y hueso, sugeridas como potenciales biomarcadores de respuesta a la terapia con los iTNF- α son: la fosfatasa alcalina y la osteocalcina, ambas implicadas en la mineralización y formación ósea, el epítipo C2C, una proteína producto del clivaje del colágeno de tipo II, el agregan, que es la principal proteína componente de la matriz extracelular del cartílago, la glicoproteína del cartílago humano GP-39 (YL-40), que es una de las principales proteínas secretadas por los condrocitos y el telopéptido C carboxiterminal del colágeno tipo II (CTXII), un marcador de degradación del cartílago (Pedersen y col., 2011; Maksymowych y col., 2005; Appel y col., 2008).

Es importante señalar, que varios de estos estudios han identificado parámetros individuales, y muchos de ellos no tienen resultados consistentes.

6.4 FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS iTNF- α

En los últimos años, el estudio del genoma ha permitido analizar algunos genes y estudiar su relación con las EspA. Además del estudio del HLA B27, se han analizado polimorfismos del gen TNF- α , y otros polimorfismos relacionados con respuesta al tratamiento con los iTNF- α en otras artropatías inflamatorias.

Un estudio realizado por nuestro grupo, en el que se analizó 345 SNPs, mostró una asociación significativa, entre ciertos SNPs localizados en diferentes genes, con la falta de respuesta al tratamiento con los iTNF- α , en pacientes con EA (Schiotis y col., 2014). Los SNPs asociados a la no respuesta fueron: el SNP del gen *MIF* (*factor inhibidor de migración de macrófagos*), esta citoquina promueve la producción de mediadores pro-inflamatorios, incluyendo el TNF- α . Los datos de un estudio realizado en pacientes con APs, mostraron que un SNP del gen *MIF*, se asoció con actividad de la enfermedad y recaída tras la inyección intraarticular con corticoides (Eder² y col., 2010). El SNP del gen *IL18RAP* (*proteína accesoria del receptor de IL-18*), también ha sido implicado en la falta de respuesta a la terapia con los iTNF- α . Defectos en la función del receptor de la IL-18, han sido descritos en pacientes con AIJ (De Jager y col., 2009). Otra de las asociaciones encontradas, es con el gen *TNFRSF1B* (*gen del receptor de la superfamilia del factor de necrosis tumoral miembro 1B*). Esta asociación del gen *TNFRSF1B* y menor respuesta al tratamiento biológico, se ha visto en pacientes con Artritis reumatoide (AR) (Tolusso y col., 2004). Otro de los genes implicados en la respuesta, es el gen de la *IL-10*. La IL-10 es una citoquina, que ha demostrado inhibir los mediadores de la inflamación y puede ser considerada un inhibidor natural del TNF- α (Lauten y col., 2002). Estudios previos han demostrado, que un SNP localizado en la región promotora del gen *IL-10*, influye en el nivel plasmático de esta citoquina, viéndose asociados valores incrementados de la interleuquina, con respuesta favorable al tratamiento con corticoides (Lauten y col., 2002). Así mismo, se ha visto que el genotipo “AA”, asociado con la baja producción de IL-10, predisponía a una reducción de la respuesta al tratamiento con corticoides en pacientes con AR (De Paz y col., 2010). Nuestro estudio indentificó, que los pacientes

con EA, portadores del alelo de riesgo “A”, del SNP del gen *IL-10*, asociado con bajos niveles de la interleuquina, fueron no respondedores a la terapia con los iTNF- α (Schiotis y col., 2014).

6.4.1 Polimorfismos del gen TNF- α

Debido al papel crucial que desempeña el TNF- α en la patogenia de las EspA, varios estudios han analizado la posible contribución de polimorfismos del gen TNF- α , en la capacidad de respuesta a los antagonistas del TNF- α (Song y col., 2015).

Entre los polimorfismos del TNF- α más conocidos y estudiados están: el SNP en la posición -308 de la región promotora del TNF- α , éste influye en la unión de los factores de transcripción y controla los niveles de producción del TNF- α (Louis y col., 1998). Un estudio mostró, que los pacientes portadores del SNP en la posición -308 G/G y la variante alélica -308 A/G del gen TNF- α , fueron buenos y moderados respondedores respectivamente, a la terapia con los iTNF- α , en pacientes con AR, EA y APs (Seitz y col., 2007). Estos hallazgos, están en concordancia con los resultados de un metaanálisis, que incluía datos de pacientes genotipados para el SNP -308 de la región promotora del TNF- α , que señaló que el SNP en la posición -308 G/G del gen TNF- α , puede predecir respuesta a la terapia en pacientes con EspA y en la EII (Tong y col., 2013). En contraposición, también ha sido descrito que el SNP -308 del TNF- α , no parece influenciar en la respuesta clínica, en pacientes con APs tratados con estos fármacos (Maneiro y col., 2015; Murdaca y col., 2014).

Los SNPs en la posición -857 y -238 de la región promotora del TNF- α también se han asociado con respuesta. Se ha descrito que el SNP -857 del TNF- α , puede tener un efecto en la transcripción y en la regulación de esta citoquina de una manera específica en el tejido (Lv K y col., 2006). Los resultados de un estudio, realizado en población china de etnia Han, han mostrado que el SNP -857 C/C del TNF- α , puede predecir respuesta en pacientes con EA (Tong y col., 2012), y los datos de un metaanálisis realizado por este grupo mostraron que este mismo SNP -857 C/C del TNF- α , puede predecir respuesta en pacientes con EA, APs y EII (Tong y col., 2013).

Los resultados de un metaanálisis reciente, señalaron, que los alelos comunes de los SNPs -308 A/G, -857 C/T y -238 A/G del TNF- α , están asociados con una respuesta favorable al tratamiento, en pacientes con EspA, psoriasis y EII, así, los individuos portadores de los alelos comunes -308 G, -857 C o -238 G, particularmente los de raza caucásica, posiblemente responderán mejor a la terapia con bloqueadores de TNF- α (Song y col., 2015).

Por último, los SNPs en la posición -1031 y +489 de la región promotora del gen TNF- α , también se han vinculado a respuesta. Se ha sugerido que el SNP -1031 T/T, puede predecir respuesta en pacientes chinos con EA (Tong y col., 2012). De otro lado, el SNP +489 alelo G y el SNP +489 alelo A del TNF- α , pueden favorecer la respuesta a la terapia con iTNF- α en pacientes con APs (Murdaca y col., 2014).

6.4.2 Polimorfismos del gen del receptor del TNF- α

Debido a la importancia de los receptores de apoptosis (DRs) (del inglés *death receptors*), asociados al TNF- α , en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune y su implicación en las enfermedades inflamatorias crónicas, los polimorfismos de los genes que codifican DRs, como son *TRAILR1* (*receptor del ligando inductor de apoptosis 1*) y el *TNFR1A* (*receptor del factor de necrosis tumoral 1A*) también han sido objeto de estudio. Los resultados de un estudio realizado en pacientes con APs mostraron que el SNP TRAILR1 CC y el SNP TNFR1A AA del gen del receptor del TNF- α , fueron asociados con respuesta favorable al tratamiento (Morales-Lara y col., 2012). Sin embargo, también señaló que el SNP TNFR1A AA, se asoció a una baja tasa de respuesta en pacientes con AR (Morales-Lara y col., 2012). La asociación del SNP TNFR1A y respuesta al tratamiento, ha sido descrita con anterioridad en pacientes con enfermedad de Crohn, tratados con estos agentes biológicos (Pierik y col., 2004).

6.4.3 Polimorfismos del gen del receptor Fc

Además del efecto terapéutico de los iTNF- α , debido al bloqueo del TNF- α soluble, existe evidencia que el TNF- α ligado a la membrana, también es un objetivo de estos fármacos y por lo tanto ejercen una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), que podría inducir la apoptosis de células que expresan TNF- α (Arora y col., 2009). Los receptores Fc gamma (Fc Rs), son importantes mediadores de la ADCC, al unirse a la porción Fc de la Inmunoglobulina G (IgG) del iTNF- α . Algunos de los SNPs de los genes de los Fc Rs, generan una heterogeneidad molecular adicional y diferencias interindividuales en las propiedades efectoras de estos receptores (Ramírez y col., 2012), por lo que su estudio resulta de interés. Dentro de los receptores estudiados se encuentra el FCGR3A. Un estudio señaló que el SNP V158F del gen *FCGR3A*, se asoció con respuesta favorable en pacientes con EA y APs (Morales-Lara y col., 2010). Otro trabajo realizado en pacientes con APs, encontró, que el SNP H131R del gen *FCGR2A* puede influenciar en la respuesta al tratamiento con los iTNF- α de estructura tipo proteína de fusión, en pacientes con APs (Ramírez y col., 2012).

6.4.4 Otros Polimorfismos

Distintas vías inflamatorias, incluyendo la vía de las citoquinas del TNF- α , han demostrado ser reguladas por los sistemas de señalización del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). La fosfodiesterasa 3A (PDE3A), cataliza la hidrólisis de AMPc y del GMPc y con ello, la regulación de sus concentraciones intracelulares y sus vías de señalización. El transportador de aniones orgánicos miembro de la familia 1C1 (SLCO1C1), pertenece a la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos y está asociado con el transporte de fármacos a nivel intracelular. En consecuencia, tanto las fosfodiesterasas, como el SLCO1C1, han sido estudiados como objetivos biológicos, que posiblemente influyan en la respuesta terapéutica (Juliá y col., 2014). El SNP rs3794271 del gen *PD3A-SLCO1C1*, se encuentra en una zona de desequilibrio de ligamiento que engloba al

extremo 3' de PDE3A y la región promotora 5' del *SLCO1C1*. Un estudio reciente ha identificado, que el SNP rs3794271 del gen *PDE3A-SLCO1C1*, está asociado con respuesta a la terapia con fármacos iTNF- α , en pacientes con APs; este mismo SNP, ha sido asociado previamente con respuesta al tratamiento en pacientes con AR (Juliá y col., 2014).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los iTNF- α , han mostrado ser efectivos en el control de la actividad en las EspA. A pesar de ello, una proporción de pacientes no responden a estas terapias, lo que determina un alto coste económico y a su vez los expone a posibles eventos adversos. En los últimos años, varios estudios han buscado factores predictores de respuesta al tratamiento a corto plazo con los iTNF- α , en pacientes con EA o con APs. Sin embargo, la mayoría de los estudios han identificado parámetros individuales, que no son lo suficientemente robustos como para predecir respuesta al tratamiento, o muestran resultados contradictorios. Hasta la fecha, sólo hay trabajo realizado por Vastesaeger y col., el cual ha desarrollado un modelo compuesto por variables clínicas, biológicas y genéticas, que en su conjunto, buscan predecir respuesta al tratamiento con los iTNF- α en pacientes con EA (Vastesaeger y col., 2011); el modelo no ha sido validado.

La aparición en los últimos años, de nuevas terapias biológicas como los inhibidores de la IL-17 o de la IL12/IL23, nos ha proporcionado, nuevas alternativas terapéuticas en el manejo de los pacientes con Espondiloartritis.

En la actualidad, carecemos de factores pronósticos y/o predictivos de respuesta terapéutica, en pacientes con EspA diagnosticados según los criterios ASAS, que nos permitan una mejor selección de los pacientes candidatos a iniciar tratamiento con los iTNF- α .

El estudio de factores clínicos y genéticos en pacientes con EspA como un único proceso patogénicamente definido, nos da la oportunidad de identificar características predictivas de respuesta, en este grupo de pacientes.

1. HIPÓTESIS

En pacientes con Espondiloartritis diagnosticados según los criterios ASAS, de la práctica clínica habitual, la identificación de características específicas, y el desarrollo de un modelo compuesto por variables clínicas y genéticas, predictor de una “no respuesta” al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α , sería de utilidad para seleccionar prospectivamente a los pacientes que se beneficiarían más de la terapia con estos agentes. Así mismo, ayudaría a la toma de decisiones mejorando la relación de riesgo/beneficio, al identificar mejor a pacientes candidatos a iniciar los iTNF- α .

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos principales:

- Analizar las características clínicas y genéticas que se asocian de forma significativa con la “no respuesta” al tratamiento con los iTNF- α .

- Desarrollar un modelo predictivo clínico-genético de “no respuesta” al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α , en pacientes con Espondiloartritis diagnosticados según los criterios ASAS, de la práctica clínica habitual, que ofrezca bases potenciales para identificar a los pacientes que se beneficiarían más del tratamiento con estos fármacos, y que permita la toma de decisiones mejorando la relación de riesgo/beneficio, al identificar mejor a pacientes candidatos a iniciar terapia biológica.

2.2 Objetivos secundarios:

- Elaborar un registro de pacientes diagnosticados con Espondiloartritis según los criterios ASAS, de nuestra práctica clínica habitual, tratados con fármacos iTNF- α , donde han sido recogidas, variables demográficas, clínicas y genéticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, de cohortes, ambispectivo (retrospectivo y prospectivo), a partir de la recogida de datos de las historias clínicas en formato papel y electrónico, de los pacientes con diagnóstico de Espondiloartritis según los criterios ASAS, del Servicio de Reumatología del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, durante el período comprendido del 01/03/2007 al 12/11/2014.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de este Centro, y cada paciente consintió su participación en el estudio, firmando un consentimiento informado de acuerdo a los principios establecidos en la Declaración de Derechos Humanos de Helsinki.

2. PACIENTES

El estudio incluyó una muestra aleatoria de 118 pacientes adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de Espondiloartritis que cumplían los criterios diagnósticos del grupo ASAS, de los cuales, 49 tenían Espondiloartritis axial radiológica según los criterios de Nueva York o Espondilitis anquilosante (Van der Linden y col., 1984), 24 tenían Espondiloartritis axial no radiológica y 45 tenían Espondiloartritis periférica (Rudwaleit y col., 2011).

2.1 Criterios de inclusión

-Pacientes con Espondiloartritis axial (no radiológica y radiológica o EA) y pacientes con Espondiloartritis periférica.

-Pacientes que estuvieran en tratamiento con los siguientes iTNF- α : infliximab, adalimumab, etanercept y golimumab, independientemente de haber recibido tratamiento con AINEs o con los FAMEs (metotrexato, sulfazalazina y leflunomida).

2.2 Criterios de exclusión

-Se excluyó a los pacientes en los que no se pudo completar la información debido a la falta de datos basales en las historias clínicas, o en la última visita programada a las consultas de Reumatología.

3. VARIABLES DEL ESTUDIO

3.1 Variables independientes:

3.1.1 Variables demográficas y clínicas: Se recogieron los datos demográficos, características referentes a la enfermedad, manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares, reactantes de fase aguda, índices de actividad y función física, y los datos referentes al tratamiento con el iTNF- α y al FAMEs concomitante, que se muestran en la [Tabla 8](#).

Tabla 8. Variables del estudio independientes, demográficas y clínicas

Variables independientes demográficas y clínicas	
Sexo	
Edad (años)	
Edad de inicio de los síntomas (años)	
Duración de la enfermedad (años)	
Raza	-Blanca -Mestiza
Fumador	-Si -No
NAT (número de articulaciones tumefactas)	
NAD (número de articulaciones dolorosas)	
HLA B27 (Antígeno leucocitario humano B27)	-Positivo -Negativo
Fatiga	Presencia o ausencia
Rigidez matinal	
Dolor axial inflamatorio	
Artritis periférica	
Entesitis	
Sacroilitis	
Uveítis	
EII (enfermedad inflamatoria intestinal)	
Psoriasis	
VSG (velocidad de sedimentación globular)	Valor de (0-20) mm/hr
PCR (proteína C reactiva)	Valor de (0-10) mg/l

Continuación Tabla 8. Variables del estudio independientes, demográficas y clínicas

VGP (valoración global del paciente)	Valor de (0-10) VGP < 4, se considera estable
DAS 28 PCR (Índice de actividad)	Valor: ≥ 2,6 actividad < 2,6 remisión Medido en afectación periférica
BASDAI (Índice de actividad)	Valor de (0-10) ≥ 4 actividad < 4 inactividad Medido en afectación axial
BASFI (Índice de función física)	Valor de (0-10) 0: mejor función a 10: peor función Medido en afectación axial
iTNF-α (Inhibidor del TNF-α), administrado	-Fecha de inicio -Fecha de suspensión si fuera el caso. -Duración del tratamiento -Nº de iTNF-α
Motivo de suspensión del iTNF-α	-Del primero -Segundo y -Tercero
FAMEs (fármaco modificador de la enfermedad sintético), administrado	-Sí y No -Nombre

3.1.2 Variables genéticas: 41 SNPs distribuidos en 36 genes, asociados con respuesta al tratamiento a los iTNF- α , en pacientes con Espondilitis Anquilosante, Artritis psoriásica, Psoriasis, Artritis reumatoide y Enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 9).

Tabla 9. Variables del estudio independientes genéticas

SNP	Gen	Descripción	Enfermedad Asociada	Referencia
rs10919563	PTPRC	Protein tyrosine phosphatase, receptor type C	AR	(Cui et al., Arthritis Rheum. 2010;62(7):1849-61)
rs10403848	CARD8	Caspase recruitment domain family member 8	AR	(Mathews et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1202-10.
rs1061622	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B	EA	(Schiotis et al., Rheumatol Int;2014 34(6):793-801)
rs10865035	AFF3	AF4/FMR2 family member 3	AR	(Tan et al., Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1029-35)
rs10925026	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3	AR	(Mathews et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1202-10.
rs11096957	TLR-10	Toll-like receptor 10	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs11541076	IRAK-3	Interleukin-1 receptor associated kinase 3	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs11591741	CHUK	Conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs11656130	MAP2K6	Mitogen-activated protein kinase kinase 6	AR	(Coulthard et al., Ann Rheum Dis. 2011 70(1):98-103)
rs11986055	IKBKB	Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs1286076	RPS6KA5	Ribosomal protein S6 kinase A5	AR	(Coulthard et al., Ann Rheum Dis. 2011 70(1):98-103)
rs1568885	LOC107986770	Uncharacterized LOC107986770 (ncRNA)	AR	(Umičević Mirkov et al., Ann Rheum Dis. 2013;72(8):1375-81)
rs1800795	IL-6	Interleukin-6	AR	(Dávila-Fajardo et al., Pharmacogenet Genomics. 2014 Jan; 24(1):1-5.)
rs1800871	IL-10	Interleukin-10	AR	(Bartelds et al., Arthritis Rheum. 2009;60(8):2541-2542)
rs1800896	IL10	Interleukin-10	EA	(Schiotis et al., Rheumatol Int;2014; 34(6):793-801)
rs1813443	C18orf63	Chromosome 18 open reading frame 63	AR	(Umičević Mirkov et al., Ann Rheum Dis. 2013;72(8):1375-81)
rs20575	TRAILR1	TNF receptor superfamily member 10A	AR	(Morales-Lara et al., Joint Bone Spine;2012 79(6):591-6)
rs2206593	PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs2230926	TNFAIP3	TNF alpha induced protein 3	Pso	(Tejasvi et al., J Invest Dermatol. 2012;132 (3 Pt 1):593-600)
rs2289318	TLR2	Toll-like receptor 2	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; EA: Espondilitis Anquilosante; APs: Artritis Psoriásica; AR: Artritis Reumatoide; Pso: Psoriasis; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

Continuación Tabla 9. Variables del estudio independientes genéticas

SNP	Gen	Descripción	Enfermedad Asociada	Referencia
rs3136645	NFkBIB	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor, beta	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs3397	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B	EII	(Matsukura et al., Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27(9):765-70)
rs3740691	ARFGAP2	ADP ribosylation factor GTPase activating protein 2	EA	(Schiotis et al., Rheumatol Int;2014; 34(6):793-801)
rs3750994	STIM1	Stromal interaction molecule 1	EA	(Wei et al., PLoS One 2012; 7(12):e49698)
rs3794271	PD3A-SLCO1C1	Solute carrier organic anion transporter family member 1C1	APs	(Juliá et al., Pharmacogenomics 2014;15:1763-1769)
rs396991	FCGR3A	Fc fragment of IgG receptor IIIa	APs, EA, Pso, EII	(Morales-Lara et al., Scand J Rheumatol. 2010;39(6):518-20) (Juliá et al., Pharmacogenomics 2014;15:1763-1769)(Moroi et al. Immunogenetics. 2013;65(4):265-71)
rs4240847	MAPKAP2	Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2	AR	(Coulthard et al., Ann Rheum Dis. 2011 70(1):98-103)
rs4411591	LOC100130480	Uncharacterized LOC100130480	AR	(Umičević Mirkov et al., Ann Rheum Dis. 2013;72(8):1375-81)
rs4925648	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3	AR	(Mathews et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1202-10.
rs4925659	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3	AR	(Mathews et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1202-10.
rs610604	TNFAIP3	TNF alpha induced protein 3	Pso	(Tejasvi et al., J Invest Dermatol. 2012;132(3 Pt 1):593-600)
rs6427528	3'UTR CD84	3' untranslated region of differentiation cluster 84	AR	(Cui et al., PLoS Genet. 2013;9(3):e1003394)
rs755622	MIF	Macrophage migration inhibitory factor	EA	(Schiotis et al., Rheumatol Int;2014; 34(6):793-801)
rs736110	FASLG	Fas ligand	EII	(Steenholdt et al., Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36(7):650-9)
rs763361	CD226	Cluster of Differentiation 226	AR	(Tan et al., Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1029-35)
rs767455	TNFR1A	Tumor Necrosis Factor receptor 1A	AR,APs	(Morales-Lara et al., Scand J Rheumatol. 2010;39(6):518-20)
rs7744	MyD88	Myeloid differentiation primary response gene 88	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs916344	MAPK14	Mitogen-activated protein kinase 14	AR	Coulthard et al., Ann Rheum Dis. 2011 70(1):98-103)
rs917997	IL18RAP	Interleukin 18 receptor accessory protein	EA	(Schiotis et al., Rheumatol Int;201434(6):793-801)
rs9403	NFkBIB	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor, beta	AR	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs976881	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B	EII	(Steenholdt et al., Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36(7):650-9)

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; EA: Espondilitis Anquilosante; APs: Artritis Psoriásica; AR: Artritis Reumatoide; Pso: Psoriasis; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

3.2 Variables Dependientes

Se clasificó a los pacientes en respondedores y no respondedores, y se definió “respuesta” y la “no respuesta” al tratamiento de la siguiente manera:

3.2.1 Respuesta al tratamiento:

-En pacientes con Espondiloartritis axial no radiológica y pacientes con Espondiloartritis axial radiológica o EA: Si alcanzaban el BASDAI 50 (mejoría $\geq 50\%$ del BASDAI inicial), según los criterios de respuesta del grupo ASAS (Anderson y col., 2001; Braun y col., 2006)

-En pacientes con Espondiloartritis periférica: Si el DAS 28 PCR final disminuyó en $\geq 1,2$ del DAS 28 PCR inicial, según los criterios de buena respuesta del grupo EULAR (Fransen y col., 2006).

3.2.2 No respuesta al tratamiento:

-En pacientes con Espondiloartritis axial no radiológica y pacientes con Espondiloartritis axial radiológica o EA: Si no alcanzaban el BASDAI 50, es decir si BASDAI final disminuyó en $< 50\%$ del BASDAI inicial, según los criterios de respuesta del grupo ASAS (Braun y col., 2006; Anderson y col., 2001).

-En pacientes con Espondiloartritis periférica: Si el DAS 28 PCR final disminuyó $< 1,2$ del DAS 28 PCR inicial, según los criterios de buena respuesta del grupo EULAR (Fransen y col., 2006).

4. METODOLOGÍA

4.1 Elaboración del registro:

Para elaborar el registro se utilizó una hoja de cálculo y los pacientes fueron incluidos en el estudio de forma continua, hasta alcanzar un tamaño muestral mínimo, que permitió un adecuado análisis estadístico.

4.2 Recogida de los datos:

Las variables fueron recogidas en dos tiempos, a nivel basal y en la evaluación final o última visita al Servicio, durante el período (2007-2014), como se muestra en la [Tabla 10](#).

Tabla 10. Tiempo de recogida de las variables y variables recogidas en dichos tiempos.

Previo al inicio del iTNF-α	Variables demográficas, clínicas, medidas de actividad, características del tratamiento con el iTNF- α .
Última visita programada al Servicio de Reumatología	Variables clínicas, medidas de actividad, características del tratamiento con el iTNF- α y el FAMES, y se midió la respuesta y la no respuesta al tratamiento con el iTNF- α .

iTNF- α : Inhibidor del TNF- α ; FAMES: fármaco modificador de la enfermedad sintético

4.3 Determinaciones de laboratorio:

-Las muestras de suero se recogieron en tubos de extracción sanguínea para bioquímica sin anticoagulante y fueron centrifugadas a 1500g durante 15 minutos. Tras la centrifugación, la fracción superior o sobrenadante de aspecto claro correspondiente al suero sanguíneo, fue recogido y alicuotado en crioviales debidamente etiquetados e

identificados con un código interno, y fueron almacenados en un ultracongelador a -80° C, para su utilización posterior.

-El HLA B27 fue determinado por inmunofenotipaje (citometría). La PCR fue medida por el método de turbidimetría. La VSG fue determinada por el método de Westergren. Todas las determinaciones se realizaron utilizando los métodos empleados y validados en la práctica clínica habitual, en los Servicios de Laboratorio de Hematología, Bioquímica e Inmunología, del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda.

-El ADN (ácido desoxirribonucleico) genómico, fue aislado a partir de las células mononucleadas de las muestras de sangre periférica, mediante el kit QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Inc.) siguiendo el protocolo de extracción indicado por el fabricante. Un total de 41 SNPs pertenecientes a 36 genes fueron seleccionados de la bibliografía. Estos SNPs habían sido previamente relacionados con la respuesta a tratamiento con los iTNF- α en pacientes con Espondiloartritis, Artritis reumatoide, Psoriasis y Enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 9). El genotipado se llevó a cabo mediante la plataforma Sequenom's Mass Array iPLEX system, en colaboración con el Centro Nacional de Genotipado (CEGEN, Santiago de Compostela). Las muestras de ADN que tuvieron un porcentaje de éxito de genotipado menor al 90% fueron excluidas del estudio, y 112 muestras fueron finalmente seleccionadas para el análisis. Todos los SNPs seleccionados tuvieron un porcentaje de éxito en el genotipado mayor al 95%. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se comprobó, comparando las frecuencias de los genotipos observados, con los esperados mediante el test de χ^2 . Valores de P menores de 0,001 se consideraron estadísticamente significativos para el HWE (Balding DJ, 2006).

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de los pacientes objeto de estudio, se muestran como media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartil (RIC) en caso de asimetría, para las variables cuantitativas, y en número absoluto y frecuencias relativas (%) para las variables cualitativas.

Se analizó la variable resultado como la tasa de no respuesta, a partir de los datos de tiempo de tratamiento de los pacientes. Se realizaron las curvas de Kaplan-Meier y el efecto univariable de las frecuencias alélicas, genotípicas y variables clínicas se analizó con el modelo de regresión proporcional de Cox. En el estudio de la asociación de las frecuencias genotípicas de los SNPs, se incluyó el análisis de los modelos tanto recesivos como dominantes, que se establecieron en función del alelo de riesgo asociado a la no respuesta al tratamiento con el iTNF- α . Se obtuvieron las razones de tasas (Hazard Ratio, HR) univariadas junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se comparó la variable sexo con el porcentaje de cambio del iTNF- α , con el test de la χ^2 . Las variables clínicas y genéticas fueron analizadas mediante un análisis multivariable de Cox según un procedimiento de “*stepwise*”. Se incluyeron en el modelo, aquellas variables que obtuvieron en el análisis univariable, un nivel de significación $\leq 0,10$, como potenciales predictores de la no respuesta. Se comprobaron las asunciones del modelo de proporcionalidad del riesgo. Se evaluó la discriminación del modelo con el índice C de Harrells. Un valor de este índice por encima de 0.75 se consideró como un indicador de una buena capacidad predictiva del modelo. Se rechazó la hipótesis nula en todos los tests, con un error alfa menor o igual a 0,05. Valores de P comprendidos entre $0,05 > P \leq 0,1$, se consideraron como una tendencia a la significación o “borderline”. No se corrigió el nivel de significación para contrastes múltiples. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS v 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) y STATA ver 12.0.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Descripción de la cohorte de pacientes

De los 120 pacientes que suponían la cohorte inicial durante el período de estudio, 2 pacientes fueron excluidos debido a la falta de datos en la última visita programada al Servicio de Reumatología.

Finalmente fueron analizados 118 pacientes. De ellos 49 (41,5%) tenían Espondiloartritis axial radiológica (EA), 24 (20,3%) tenían Espondiloartritis axial no radiológica y 45 (38,1%) tenían Espondiloartritis periférica ([Tabla 11](#)).

Del total de pacientes, 73 (61,9%) son hombres y la edad media final fue 53 años (DE 11,2). La edad media de inicio de los síntomas fue de 36 años (DE12), con una duración mediana de la enfermedad de 15 años (RIC 10-23).

Las manifestaciones clínicas musculoesqueléticas más frecuentes fueron, el dolor axial (70,3%), seguidas de la rigidez matutina y artritis periférica con la misma frecuencia un (68,6%).

La psoriasis fue la manifestación extraarticular más frecuente, que estaba presente en un 64,4% de la población estudiada. Le seguían en frecuencia, la uveítis en un 14,4% y la enfermedad inflamatoria intestinal en un 10,2%.

En cuanto a los índices de actividad y función física de la enfermedad los pacientes tenían un BASDAI medio al inicio del tratamiento de 6,0 (DE 1,9), un BASFI de 5,4 (DE 2,5) y un DAS 28 PCR de 3,0 (DE 0,6). El iTNF- α más frecuentemente utilizado fue el adalimumab (42,4%) seguido del etanercept (40,7%). Treinta y dos pacientes tenían un FAMEs concomitante (27,6%), siendo el metotrexato el más frecuentemente utilizado (77,4%).

Cuando se evaluaron los resultados tras una mediana de duración del tratamiento de 62,9 meses (RIC 40,7-96,5), la respuesta al iTNF- α fue de un 79,7% de los pacientes, con un BASDAI medio de 2,7 (DE 2,2), un BASFI de 4,2 (DE 2,8), y un DAS28 PCR 1,5 (DE 0,6). Los pacientes presentaron dolor axial en un 40,7%, rigidez matutina en un 39,8% y fatiga en un 39,0% ([Tabla 11](#)).

Cuando se analizó la respuesta al tratamiento considerando el tiempo hasta que se retira el fármaco o el seguimiento en los que no se ha retirado y por lo tanto continúan siendo tratados (Figura 9), se objetivó una probabilidad acumulada de permanecer siendo tratado con el fármaco al año del 93,1% (EE 2,4, n=106), a los dos años del 88,4% (EE 3,0, n=90) y a los cinco años del 76,6% (EE 4,6, n=38).

La causa más frecuente de suspensión del iTNF- α , fue la ineficacia, suponiendo el 22,20% de la cohorte global, seguida de un 9,80% debido a efectos adversos.

En 36 (30,5%) pacientes, en los que se retiró el primer iTNF- α , la causa de la retirada fue de 27(75%) por ineficacia, y 9 (25%) por efecto adverso. Ocho pacientes en los que se suspendió el segundo iTNF- α , tuvieron la misma distribución, 6 (75%) por ineficacia y 2 (25%) por efecto adverso. En 5 pacientes en los que se suspendió el tercer iTNF- α , la distribución fue de 3 (60%) por ineficacia y 2 (40%) por efecto adverso.

Un 24,6% de pacientes cambiaron a un segundo iTNF- α y un 6.8% de pacientes cambiaron un tercer iTNF- α

Cuando se analizó la respuesta al tratamiento considerando el tiempo hasta que se retira el fármaco o el seguimiento en los que no se ha retirado y por lo tanto continúan siendo tratados, tanto en los que no cambiaron de fármaco, como en los que cambiaron de iTNF- α (Figura 10). Se objetivó una probabilidad acumulada de permanecer siendo tratado con el fármaco, para los que no cambiaron: al año del 99% (EE 1,2, n=79), a los dos años del 98% (EE 3,4, n=73) y a los cinco años del 86,6% (EE 4,5, n=34). En los que cambiaron a un segundo fármaco iTNF- α : al año del 81 % (EE 5,7, n=22), a los dos años del 71% (EE 9,7, n=16) y a los cinco años del 53,0% (EE 10,2, n=4). Y en los que cambiaron a un tercer fármaco iTNF- α : al año del 72,5% (EE 8,4, n=21), a los dos años del 36,9% (EE 11,51, n=10). No quedaron pacientes a cinco años.

Las mujeres cambiaron significativamente más de fármaco, con respecto a los hombres (42,2% vs 24,7%; p=0,046).

Tabla 11. Datos demográficos, variables clínicas y medidas de actividad basales y después de 62,9 meses de tratamiento

	Basal	Resultados al finalizar el seguimiento
EspA n° (%)		
Espondiloartritis axial radiológica o EA	49 (41,5)	
Espondiloartritis axial no radiológica	24 (20,3)	
Espondiloartritis periférica	45 (38,1)	
Variables Demográficas		
Hombres n° (%)	73 (61,9)	
Edad, media (DE), años	53 (11,2)	
Edad de inicio de los síntomas, media (DE), años	36 (12,0)	
Duración de la enfermedad, mediana (RIC), años	15 (10-23)	
Raza, blanca n° (%)	116 (98,3)	
mestiza	2 (1,7)	
Fumador n° (%)	30 (25,4)	
Manifestaciones musculoesqueléticas n (%)		
Fatiga	71 (60,2)	46 (39,0)
Rigidez matinal	81 (68,6)	47 (39,8)
Dolor axial	83 (70,3)	48 (40,7)
Artritis periférica	81 (68,6)	22 (18,6)
Entesitis	75 (63,6)	42 (35,6)
Sacroilitis	75 (63,6)	
Manifestaciones extraesqueléticas n° (%)		
EII	12 (10,2)	
Uveítis	17 (14,4)	
Psoriasis	76 (64,4)	
HLA B27	41 (36,3)	
Medidas de actividad		
VSG mm/hr (0-20), mediana (RIC)	10,0 (5,0-27,0)	8,0 (5,0-10)
PCR mg/l (0-10), mediana (RIC)	2,0 (0,0-9,0)	1,1 (0,2-3,0)
VGP (0-10), media (DE)	6 (2)	3,3 (3,0)
BASDAI (0-10), media (DE)	6,0 (1,9)	2,7 (2,2)
BASFI (0-10), media (DE)	5,4 (2,5)	4,2 (2,8)
DAS28 CPR, media (DE)	3,0 (0,6)	1,5 (0,6)
iTNF-α utilizado n° (%)		
Adalimumab	50 (42,4)	
Etanercept	48 (49,7)	
Golimumab	9 (7,6)	
Infliximab	11 (9,3)	
Número de iTNF-α utilizado n° (%)		
Primero	81 (68,6)	
Segundo	29 (24,6)	
Tercero	8 (6,8)	
Causas de suspensión n° (%)		
Ineficacia	36 (22,20%)	
Eventos adversos	13 (9,80%)	
Uso concomitante de FAMES	32 (27,6)	
FAMES utilizado		
Leflunomida	3 (9,7)	
Metotrexato	24 (77,4)	
Sulfasalazina	4 (12,9)	

EspA: Espondiloartritis; EA: Espondilitis Anquilosante; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; HLA B27: Antígeno leucocitario humano B27; iTNF-α: Inhibidor del TNF-α; FAMES: Fármaco modificador de la enfermedad sintético; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva; VGP: Valoración global del paciente; BASDAI: Índice de actividad; BASFI: Índice de función física; DAS 28 PCR: Score de actividad de 28 articulaciones, RIC: Rango intercuartil; DE: Desviación estándar.

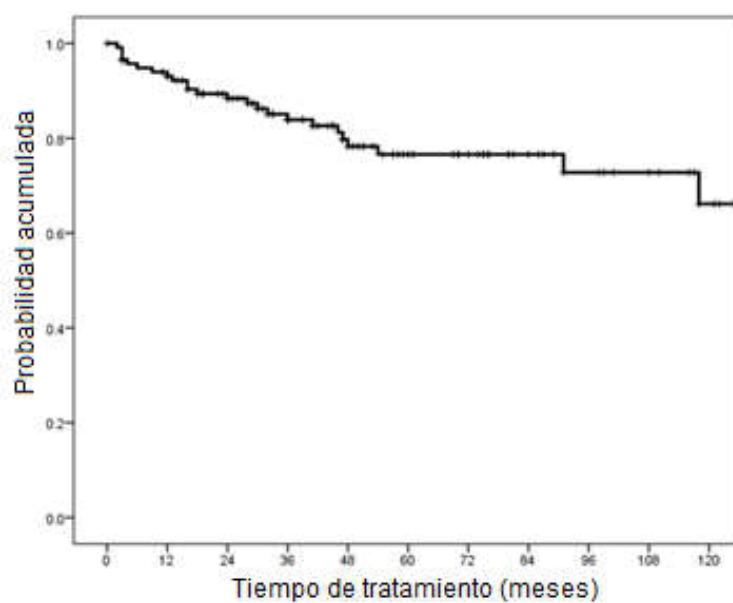


Figura 9. Probabilidad de permanecer siendo tratado con el inhibidor del TNF- α en la cohorte global

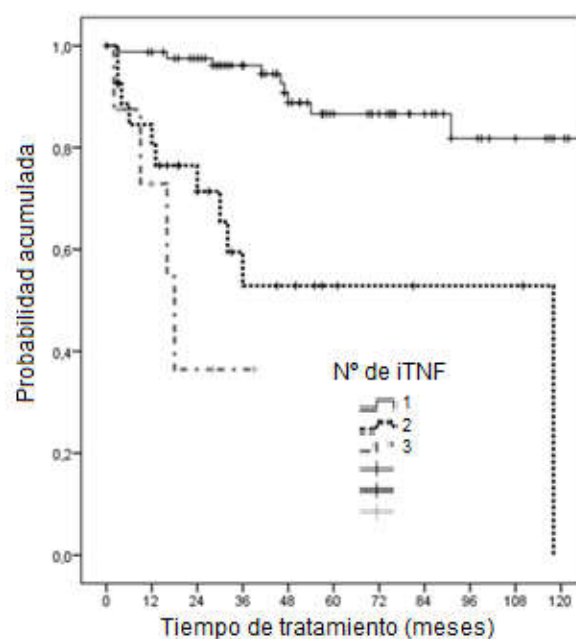


Figura 10. Probabilidad de permanecer siendo tratado con el iTNF- α , en los pacientes que no cambiaron de fármaco y en los que cambiaron de fármaco. 1: primer curso iTNF- α ; 2: Segundo curso de iTNF- α ; 3: Tercer curso de iTNF- α ; iTNF- α : Inhibidor del TNF- α .

2. Asociación de las variables clínicas con la respuesta al tratamiento con los iTNF α

Con el fin de evaluar los factores pronósticos de no respuesta al tratamiento, se realizó un análisis univariable de las variables clínicas, mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las razones de tasas (Hazard Ratio) obtenidas para el total de las variables analizadas, se recogen en la [Tabla 16](#) (suplementaria).

Los factores obtenidos, que incrementan de forma significativa la tasa de no respuesta se muestran en la [Tabla 12](#), y son los siguientes: la PCR (HR 1,02 IC 95% 1,01-1,03; $P=0,003$), la VGP (HR 1,47 IC95% 1,20-1,80; $P<0,001$), el BASDAI (HR 1,80 IC95% 1,29-2,52; $P=0,001$), el BASFI (HR 1,52 IC95% 1,20-1,93; $P=0,001$) y el número (n°) de iTNF- α utilizados, los que cambiaron un segundo y un tercer iTNF- α (HR 6,42 IC95% 2,63-15,69; $P<0,001$ y HR 15,85 IC95% 4,47-56,22; $P<0,001$) respectivamente, tuvieron peores tasas de respuestas, que los que sólo utilizaron un fármaco.

El efecto de los indicadores de actividad de la enfermedad, se evaluó de forma cuantitativa, obteniendo un incremento en la tasa de no respuesta, del 0,2% por cada incremento de un punto en la PCR, un incremento del 47% por cada incremento de un punto en la VGP, un 80% por cada incremento de un punto en BASDAI, un 52% por cada incremento de un punto en el BASFI y un incremento de la tasa de no respuesta del 42% y de casi 85%, en los pacientes que cambiaron a un segundo y un tercer iTNF- α respectivamente.

En cuanto a las variables que muestran una tendencia a la significación ($P\leq 0,10$), se encontró el ser mujer con 2,13 veces menor tasa de respuesta que el hombre ($P=0,065$). La duración de la enfermedad, también mostró una tendencia a la significación ($P=0,101$), con una reducción relativa del 4% de la tasa de no respuesta al incrementarse un año. Y en cuanto al DAS 28 PCR ($P=0,072$), se encontró 3,53 veces mayor tasa de no respuesta al incrementarse en un punto, y la VSG también mostró una tendencia a la significación ($P=0,098$), con una reducción relativa del 3% en la tasa de no respuesta, al incrementarse en un punto ([Tabla 12](#)).

Tabla 12. Análisis univariable de los factores clínicos asociados de forma significativa y con tendencia a la tasa de no respuesta.

Variable clínica	HR IC95%	P
Sexo (Mujer/hombre) **	2,13 (0,95-4,76)	0,065
Duración de la enfermedad (años)**	0,96 (0,91-1,01)	0,101
VSG (mm/hr)**	0,97 (0,94-1,01)	0,098
PCR (mg/l)*	1,02 (1,01-1,03)	0,003
VGP *	1,47 (1,20-1,80)	0,000
BASDAI basal*	1,80 (1,29-2,52)	0,001
BASFI basal*	1,52 (1,20-1,93)	0,001
DAS28 PCR basal **	3,53 (0,89-13,96)	0,072
nº iTNF-α*		0,000
Primero	Referencia	
Segundo	6,42 (2,63-15,69)	0,000
Tercero	15,85 (4,47-56,22)	0,000

VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva; VGP: Valoración global del paciente; BASDAI: Índice de actividad; BASFI: Índice de función física; DAS 28 PCR: score de actividad de 28 articulaciones; iTNF-α Inhibidor del TNF-α; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR>1, indica riesgo de no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \leq 0,1$.

3. Asociaciones de los SNPs con la respuesta al tratamiento con los iTNF-α

Se realizó en primer lugar un estudio univariable de las frecuencias alélicas de los SNPs estudiados, que se recogen en la [Tabla 17](#) (suplementaria), mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar las posibles asociaciones de los alelos con la tasa de no respuesta. De los 41 SNPs que seleccionamos sólo 5 mostraron una asociación significativa ($P \leq 0,05$) o una tendencia a la asociación ($0,05 > P \leq 0,1$) con la tasa de no respuesta al tratamiento. Los SNPs de los genes y sus variantes alélicas asociadas de forma significativa con peor tasa de respuesta fueron: El alelo A del SNP rs4240847 correspondiente al gen *MAPKAPK2* (*Mitogen-ActivatedProteinKinase-ActivatedProteinKinase 2*), (HR 1,63 IC95% 1,08-2,44; $P=0,019$), el alelo T del SNP rs11096957 del gen *TLR-10* (*Tolllike receptor-10*), (HR 1,49 IC95% 1,10-2,04; $P=0,011$) y el alelo A del SNP rs11541076 del gen *IRAK-3*

(*Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 3*), (HR 1,47 IC95% 1,00-2,17; $P=0,050$). Dos SNPs mostraron una tendencia a la asociación con la tasa de no respuesta: el alelo G del SNP rs11591741 del gen *CHUK* (*conserved-helix-loop-helix-ubiquitous-kinase*), (HR 1,33 IC95% 0,99-1,82; $P=0,057$) y el alelo C del SNP rs4925648 correspondiente al gen *NLRP3* (*NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3*), (HR 1,62 IC95% 0,95-2,75; $P=0,075$). Estos resultados se muestran en la [Tabla 13](#).

Tabla 13. Análisis univariable de las variantes alélicas de los SNPs asociados significativamente y con tendencia a la tasa de no respuesta.

SNP	HR IC95%	<i>P</i>
rs11096957 (T vs. G) *	1,49 (1,10-2,04)	0,011
rs11541076 (T vs. A) *	1,47 (1,00-2,17)	0,050
rs4240847 (A vs. C) *	1,63 (1,08-2,44)	0,019
rs11591741 (G vs. C) **	1,33 (0,99-1,82)	0,057
rs4925648 (C vs. T) **	1,62 (0,95-2,75)	0,075

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; $HR > 1$, indica riesgo de no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \geq 0,1$

El análisis con las variantes alélicas es exploratorio ya que un individuo está definido por un genotipo y son las frecuencias genotípicas las que finalmente tienen que confirmar en su caso, estas asociaciones. Procedimos entonces a analizar las frecuencias genotípicas mediante un análisis similar, realizando un estudio univariable con un modelo de riesgos proporcionales de Cox, para evaluar qué genotipos de los SNPs estudiados podrían tener una asociación con la tasa de no respuesta. El análisis obtenido de todos los SNPs estudiados se muestran en la [Tabla 18](#) (suplementaria). En primer lugar observamos, que de los 5 SNPs anteriormente asociados en sus frecuencias alélicas con la tasa de no respuesta, sólo en uno de ellos se corrobora esta asociación de forma estadísticamente significativa, concretamente en el SNP rs11591741. Los pacientes portadores de genotipos que contuvieran el alelo G del

SNP del gen *CHUK* resultaron significativamente asociados con la tasa de no respuesta, tanto en el modelo de análisis dominante (GG+CG vs CC, HR 8,33 IC95% 1,16-50,0; $P=0,035$) como en el modelo recesivo (GG vs GC+CC, HR 2,27 IC95% 0,98-5,26; $P=0,055$). Además, en el análisis encontramos asociaciones con otros SNPs. El SNP rs916344 del gen *MAPK14* (*Mitogen-activated protein kinase 14*), resultó igualmente asociado con la tasa de no respuesta en el modelo recesivo para la variante C, dado que los alelos CC frente a CG o GG incrementan 10,12 veces la tasa de no respuesta (HR 10,12 IC95% 1,30-79,10; $P=0,027$). En el análisis también encontramos asociaciones que aunque no llegaron a ser significativas, sí mostraron una tendencia relacionándose con la tasa de no respuesta. Fue el caso del SNP rs10925026 del gen *NLRP3* (*NLR family pyrin domain containing 3*) en el modelo recesivo para la variante alélica C (CC vs. AC+AA, HR 3,88 IC95% 0,90-16,67; $P=0,069$), del rs20575 en el gen *TRAILR1* (*TNF receptor superfamily member 10*) en el genotipo GG en el modelo dominante (GG +CG vs. CC, HR 3,73 IC95% 0,88-16,6; $P=0,076$), el rs755622 del gen *MIF* (*Macrophage migration inhibitory factor*) en el modelo recesivo para la variante alélica C (CC vs. CG+GG, HR 3,51 IC95% 0,81-15,25; $P=0,094$), y por último en el SNP rs4925648 del gen *NLRP3* (*NLR family pyrin domain containing 3*) (CT vs. CC, HR 2,22 IC95% 0,96-5-16; $P=0,063$). En este último SNPs también habíamos encontrado una asociación borderline en el análisis de frecuencias alélicas (Tabla 14).

Tabla 14. Análisis univariable de los SNPs y sus frecuencias genotípicas asociadas significativamente y con tendencia a la tasa de no respuesta

SNP	HR IC95%	P
rs11591741_GG (Referencia)		
rs11591741_CG	1,36 (0,57-3,26)	0,489
rs11591741_CC	0,14 (0,02-1,11)	0,063
rs11591741_D "GG + CG" vs "CC" *	8,33 (1,16-50,0)	0,035
rs11591741_R "GG" vs. "CG+CC" *	2,27 (0,98-5,26)	0,055
rs916344_GG (Referencia)		
rs916344_CG	0,90 (0,30-2,66)	0,846
rs916344_CC	9,94 (1,26-78,25)	0,029
rs916344_D "CC + CG" vs "GG"	1,10 (0,41-2,98)	0,847
rs916344_R "CC" vs "CG + GG"*	10,12 (1,30-79,10)	0,027
rs10925026_AA (Referencia)		
rs10925026_AC	0,86 (0,36-2,05)	0,733
rs10925026_CC	3,63 (0,81-16,31)	0,093
rs10925026_D "CC + AC" vs "AA"	1,00 (0,44-2,27)	0,998
rs10925026_R "CC" vs "AC + AA"***	3,88 (0,90-16,67)	0,069
rs20575_GG (Referencia)		
rs20575_CG	0,75 (0,32-1,76)	0,505
rs20575_CC	0,23 (0,05-1,04)	0,056
rs20575_D "GG+GC" vs "CC" **	3,73 (0,88-16,6)	0,076
rs20575_R "GG" vs. "CG+CC"	1,17 (0,52-1,94)	0,705
rs4925648 "CT vs CC" ** (Referencia)	2,22 (0,96-5,16)	0,063
rs755622_GG (Referencia)		
rs755622_CG	1,59 (0,64-3,96)	0,319
rs755622_CC	4,00 (0,89-17,97)	0,070
rs755622_D "CC + CG" vs "GG"	1,84 (0,79-4,26)	0,157
rs755622_R "CC" vs "CG + GG" **	3,51 (0,81-15,26)	0,094

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; D: Dominante; R: Recesivo; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR > 1, indica riesgo de no respuesta; HR<1, confiere protección a la no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \leq 0,1$. Nota: los modelos dominantes y recesivos se han establecido en función del alelo asociado al riesgo de no respuesta.

4. Análisis multivariable de las variables clínicas basales y genéticas asociadas a la no respuesta al tratamiento con los iTNF- α .

Se ajustó un modelo de regresión de Cox para evaluar las variables asociadas a la tasa de no respuesta. Se incluyeron las variables con un valor de $P \leq 0,10$ en el análisis univariable. Los factores independientemente asociados a la tasa de no respuesta fueron: el sexo, la mujer tuvo una tasa de no respuesta 4,46 veces mayor que el hombre, el BASFI, el incremento de un punto en este índice aumentó la tasa de no respuesta un 75%, y el SNP rs11591741 del gen *CHUK* (GG/CG o CC; HR 3,83; $P=0,022$) se asoció a la no respuesta. La capacidad de discriminación de este modelo fue de 0,92 con el índice C de Harrell (Tabla 15).

El análisis de Kaplan-Meier para cada variable asociada a la tasa de no respuesta, se muestra en la Figura 3.

Tabla 15. Variables que predijeron significativamente la no respuesta al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α , en el modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox.

Variable	HR IC 95%	*P
Sexo (Mujer/Hombre)	4,46 (1,49-13,35)	0,007
BASFI basal	1,75 (1,31-2,35)	0,000
rs11591741 (GG/CG + CC)	3,83 (1,21-12,12)	0,022

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Capacidad discriminativa del modelo Índice C de Harrell 0,92.

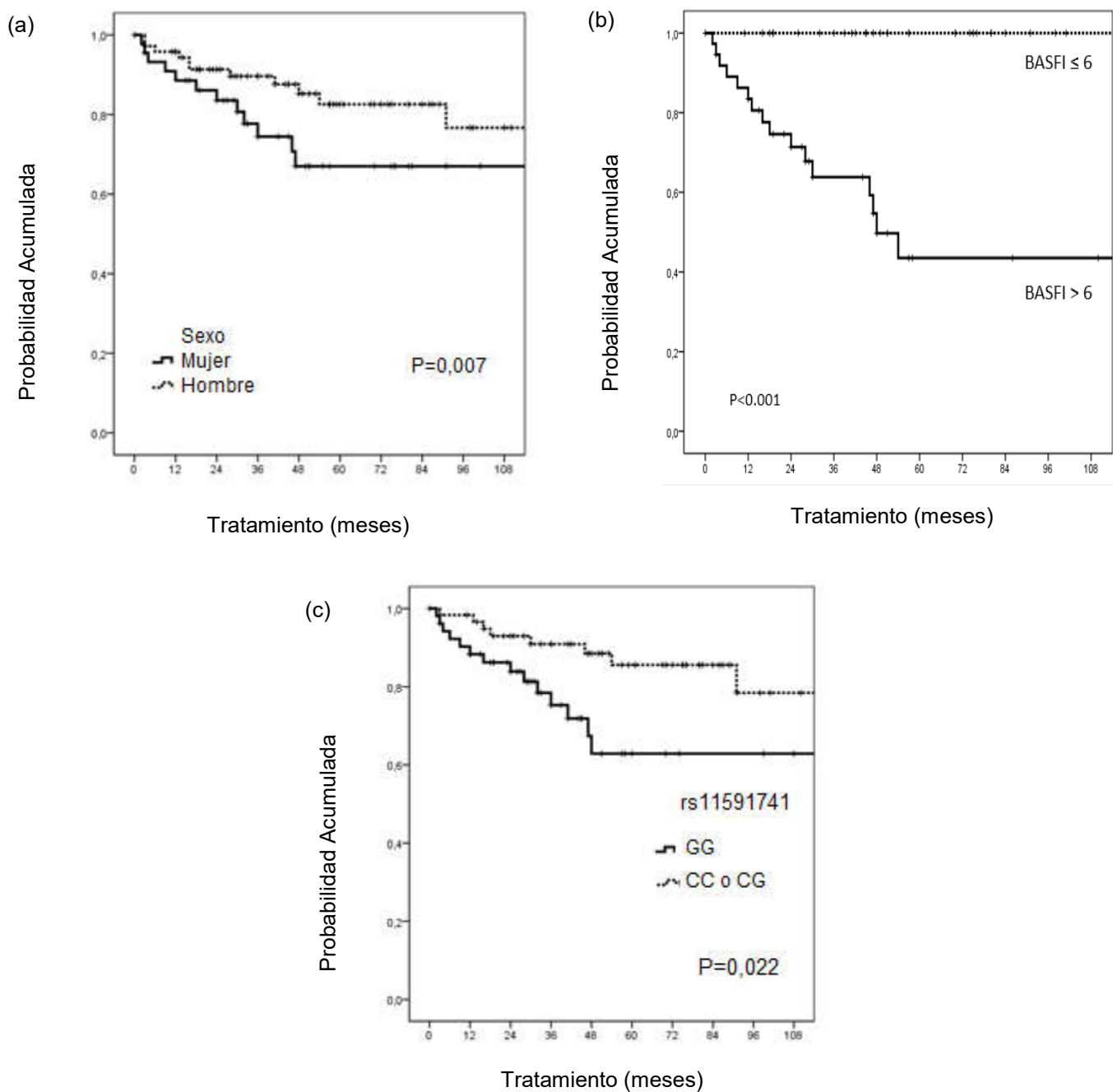


Figura 11. Análisis de Kaplan-Meier de la tasa de no respuesta al tratamiento con el iTNF- α según: (a) sexo, (b) valor de la mediana del BASFI y (c) rs11591741 SNP del gen *CHUK*.

Tabla 16. Tabla suplementaria del análisis univariable de los factores clínicos basales asociados a la tasa de no respuesta

Variable Clínica	HR IC95%	P
Sexo (Mujer/hombre) **	2,13 (0,95-4,76)	0,065
Edad (años)	0,99 (0,96-1,03)	0,771
Edad de inicio de los síntomas (años)	1,02 (0,99-1,06)	0,234
Duración de la enfermedad (años)**	0,96 (0,91-1,01)	0,101
Raza (blanca/mestiza)	0,35 (0,05-2,64)	0,311
Hábito tabáquico	1,66 (0,71-3,90)	0,242
Fatiga	1,32 (0,57-3,09)	0,519
Rigidez Matinal	1,96 (0,73-5,25)	0,181
Dolor axial	1,97 (0,73-5,29)	0,178
Artritis periférica	1,43 (0,57-3,60)	0,452
Entesitis	1,21 (0,52-2,84)	0,655
Rigidez matinal	1,96 (0,73-5,25)	0,181
Dolor axial	1,97 (0,73-5,29)	0,178
Sacroilitis	0,70 (0,31-1,57)	0,389
EII	0,67 (0,16-2,86)	0,590
Uveitis	0,47 (0,11-2,01)	0,309
Psoriasis	1,32 (0,54-3,17)	0,542
HLA B27	0,80 (0,33-1,95)	0,626
VSG (mm/hr)**	0,97 (0,94-1,01)	0,098
PCR (mg/l)*	1,02 (1,01-1,03)	0,003
VGP*	1,47 (1,20-1,80)	0,000
BASDAI basal*	1,80 (1,29-2,52)	0,001
BASFI basal*	1,52 (1,20-1,93)	0,001
DAS28 PCR basal **	3,53 (0,89-13,96)	0,072
nº iTNF-α*		0,000
Primero	Referencia	
Segundo	6,42 (2,63-15,69)	0,000
Tercero	15,85 (4,47-56,22)	0,000
FAME concomitante	1,14 (0,46-2,78)	0,781

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; HLA B27: Antígeno leucocitario humano B27; Inhibidor del TNF-α: iTNF; FAME: Fármaco modificador de la enfermedad; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva; VGP: Valoración global del paciente; BASDAI: Índice de actividad; BASFI: Índice funcional; DAS 28 PCR: score de actividad de 28 articulaciones; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR>1, indica riesgo de no respuesta; HR<1, indica que confiere protección a la no respuesta; Estadísticamente significativo*: P≤0,05; Tendencia a la significación**: 0,05>P≤0,1.

Tabla 17. Tabla suplementaria del estudio de asociación de alelos con la tasa de no respuesta

SNP	HR IC95%	P
rs10919563 (A/G)	1,1 (0,68-1,77)	0,708
rs10403848 (A/G)	0,75 (0,5-1,14)	0,182
rs1061622 (G/T)	1,1 (0,78-1,55)	0,574
rs10865035 (A/G)	1,03 (0,77-1,38)	0,865
rs10925026 (A/C)	1,01 (0,72-1,43)	0,953
rs11096957 (T/G)*	1,49 (1,10-2,04)	0,011
rs11541076 (T/A)*	1,47 (1,00-2,17)	0,050
rs11591741 (G/C)**	1,33 (0,99-1,82)	0,057
rs11656130 (G/T)	0,99 (0,73-1,33)	0,926
rs11986055 (A/C)	0,69 (0,28-1,7)	0,424
rs1286076 (C/T)	0,89 (0,62-1,27)	0,526
rs1568885 (C/G)	0,92 (0,62-1,35)	0,662
rs1800795 (C/G)	1,11 (0,81-1,52)	0,52
rs1800871 (A/G)	0,88 (0,63-1,22)	0,442
rs1800896 (C/T)	1,02 (0,75-1,38)	0,904
rs1813443 (C/G)	0,93 (0,67-1,29)	0,663
rs20575 (C/G)	1,28 (0,94-1,74)	0,111
rs2206593 (A/G)	0,65 (0,32-1,33)	0,236
rs2230926 (G/T)	0,68 (0,3-1,54)	0,356
rs2289318 (C/G)	0,76 (0,48-1,2)	0,239
rs3136645 (C/T)	0,93 (0,67-1,3)	0,67
rs3397 (C/T)	0,86 (0,63-1,18)	0,362
rs3740691 (C/T)	0,98 (0,72-1,34)	0,897
rs3750994 (G/T)	0,87 (0,41-1,86)	0,72
rs3794271 (A/G)	1,1 (0,8-1,52)	0,563
rs396991 (A/C)	0,93 (0,68-1,28)	0,667
rs4240847 (A/C) *	1,63 (1,08-2,44)	0,019
rs4411591 (C/T)	0,96 (0,65-1,4)	0,819
rs4925648 (C/T)**	1,62 (0,95-2,75)	0,075
rs4925659 (A/G)	0,94 (0,69-1,26)	0,666
rs610604 (G/T)	0,86 (0,63-1,16)	0,322
rs6427528 (A/G)	1,12 (0,64-1,94)	0,691
rs755622 (C/G)	1,04 (0,67-1,6)	0,871
rs763110 (C/T)	1,03 (0,76-1,38)	0,856
rs763361 (C/T)	0,99 (0,74-1,33)	0,947
rs767455 (C/T)	1,12 (0,81-1,54)	0,488
rs7744 (A/G)	1,13 (0,75-1,69)	0,559
rs916344 (C/G)	0,71 (0,42-1,22)	0,214
rs917997 (C/T)	1,2 (0,86-1,67)	0,284
rs9403 (C/G)	0,97 (0,72-1,31)	0,848
rs976881 (C/T)	1,14 (0,82-1,59)	0,435

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR>1, indica riesgo de no respuesta; HR<1, indica que confiere protección a la no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \geq 0,1$.

Tabla 18. Tabla suplementaria del estudio de asociación de los genotipos con la tasa de no respuesta.

SNP	HR IC95%	P
rs10919563_GG (Referencia)		
rs10919563_AG	1,21 (0,45-3,26)	0,712
rs10919563_AA	0,00 (0,00-NE)	0,985
rs10919563_D "AA o AG" vs "GG"	1,16 (0,43-3,14)	0,770
rs10919563_R "AA" vs "AG o GG"	0,05 (0,00-NE)	0,785
rs10403848_GG (Referencia)		
rs10403848_AG	1,09 (0,44-2,69)	0,855
rs10403848_AA	2,73 (0,36-21,03)	0,334
rs10403848_D "AA o AG" vs "GG"	1,18 (0,50-2,81)	0,706
rs10403848_R "AA" vs "AG o GG"	2,67 (0,35-20,18)	0,342
rs1061622_TT (Referencia)		
rs1061622_GT	0,94 (0,41-2,18)	0,890
rs1061622_GG	0,00 (0,00-NE)	0,979
rs1061622_D "GG o GT" vs "TT"	0,87 (0,37-2,01)	0,738
rs1061622_R "GG" vs "GT o TT"	0,05 (0,00-NE)	0,547
rs10865035_GG (Referencia)		
rs10865035_01(1) AG	0,68 (0,27-1,71)	0,408
rs10865035_01(2) AA	0,73 (0,24-2,22)	0,573
rs10865035_D "AA o GG" vs "AG"	1,29 (0,57-2,95)	0,542
rs10865035_R "AA" vs "GG o AG"	0,92 (0,34-2,48)	0,867
rs10925026_AA (Referencia)		
rs10925026_AC	0,86 (0,36-2,05)	0,733
rs10925026_CC	3,63 (0,81-16,31)	0,093
rs10925026_D "CC o AC" vs "AA"	1,00 (0,44-2,27)	0,998
rs10925026_R "CC" vs "AC o AA" **	3,88 (0,90-16,67)	0,069
rs11096957_TT (Referencia)		
rs11096957_GT	0,75 (0,28-2,01)	0,560
rs11096957_GG	1,01 (0,35-2,92)	0,988
rs11096957_D "GG o TT" vs "GT"	1,35 (0,58-3,12)	0,485
rs11096957_R "GG" vs "TT o GT"	1,20 (0,49-2,96)	0,684
rs11541076_AA (Referencia)		
rs11541076_AT	0,55 (0,16-1,87)	0,338
rs11541076_TT	0,83 (0,11-6,27)	0,859
rs11541076_D "TT o AT" vs "AA"	0,60 (0,20-1,77)	0,357
rs11541076_R "TT" vs "AT o AA"	0,93 (0,12-6,94)	0,942

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; D: Dominante; R: Recesivo; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR>1, indica riesgo de no respuesta; HR<1, confiere protección a la no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \geq 0,1$; NE: no estimable

Continuación Tabla 18. Tabla suplementaria del estudio de asociación de los genotipos con la tasa de no respuesta.

SNP	HR IC95%	P
rs11591741_GG (Referencia)		
rs11591741_CG	1,36 (0,57-3,26)	0,489
rs11591741_CC	0,14 (0,02-1,11)	0,063
rs11591741_D "GG o CG" vs CC " "	0,44 (0,19-1,02)	0,055
rs11591741_R "GG" vs "CG o CC" *	0,12 (0,02-0,86)	0,035
rs11656130_TT (Referencia)		
rs11656130_GT	1,05 (0,40-2,81)	0,916
rs11656130_GG	0,88 (0,27-2,90)	0,836
rs11656130_D "GG o TT" vs "GT"	0,89 (0,39-2,03)	0,789
rs11656130_R "GG" vs "TT o GT"	0,85 (0,32-2,30)	0,751
rs11986055_01 AC / AA	2,42 (0,71-8,23)	0,156
rs1286076_TT (Referencia)		
rs1286076_CT	0,68 (0,27-1,75)	0,426
rs1286076_CC	0,65 (0,09-4,93)	0,678
rs1286076_D "CC o CT" vs "TT"	0,68 (0,28-1,65)	0,391
rs1286076_R "CC" vs "CT o TT"	0,73 (0,10-5,46)	0,761
rs1568885_TT (Referencia)		
rs1568885_AT	0,84 (0,34-2,05)	0,701
rs1568885_AA	0,00 (0,00-NE)	0,981
rs1568885_D "AA o AT" vs "TT"	0,81 (0,33-1,98)	0,645
rs1568885_R "AA" vs "AT o TT"	0,05 (0,00-NE)	0,727
rs1800795_GG (Referencia)		
rs1800795_CG	0,96 (0,42-2,18)	0,925
rs1800795_CC	0,00 (0,00-NE)	0,982
rs1800795_D "CC o GG" vs "CG"	0,91 (0,40-2,07)	0,825
rs1800795_R "CC" vs "GG o CG"	0,05 (0,00-83,53)	0,420
rs1800871_GG (Referencia)		
rs1800871_AG	1,10 (0,47-2,55)	0,824
rs1800871_AA	0,49 (0,06-3,77)	0,493
rs1800871_D "AA o AG" vs "GG"	0,99 (0,44-2,24)	0,977
rs1800871_R "AA" vs "AG o GG"	0,47 (0,06-3,49)	0,460
rs1800896_TT (Referencia)		
rs1800896_CT	1,02 (0,39-2,62)	0,974
rs1800896_CC	1,50 (0,47-4,74)	0,492
rs1800896_D "CC o TT" vs "CT"	1,14 (0,50-2,59)	0,750
rs1800896_R "CC" vs "TT o CT"	1,48 (0,55-4,01)	0,437
rs1813443_GG (Referencia)		
rs1813443_CG	1,65 (0,71-3,84)	0,244
rs1813443_CC	0,45 (0,06-3,52)	0,447
rs1813443_D "CC o CG" vs "GG"	1,37 (0,60-3,12)	0,459
rs1813443_R "CC" vs "CG o GG"	0,36 (0,05-2,64)	0,312

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; D: Dominante; R: Recesivo; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR>1, indica riesgo de no respuesta; HR<1, confiere protección a la no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \geq 0,1$; NE: no estimable

Continuación Tabla 18. Tabla suplementaria del estudio de asociación de los genotipos con la tasa de no respuesta.

SNP	HR IC95%	P
rs20575_GG (Referencia)		
rs20575_CG	0,75 (0,32-1,76)	0,505
rs20575_CC	0,23 (0,05-1,04)	0,056
rs20575_D "GG o CG" vs "CC" **	3,73 (0,88-16,6)	0,076
rs20575_R "GG" vs "CG o CC"	1,17 (0,52-1,94)	0,705
rs2206593_GG (Referencia)		
rs2206593_AG	1,65 (0,49-5,61)	0,422
rs2206593_AA	2,74 (0,35-21,23)	0,336
rs2206593_D "AA o AG" vs "GG"	1,83 (0,61-5,43)	0,279
rs2206593_R "AA" vs "AG o GG"	2,56 (0,33-19,76)	0,367
rs2230926_01 GT/TT	1,44 (0,43-4,88)	0,555
rs2289318_GG (Referencia)		
rs2289318_CG	0,99 (0,37-2,69)	0,987
rs2289318_CC	1,84 (0,24-14,07)	0,557
rs2289318_D "CC o CG" vs "GG"	1,07 (0,42-2,73)	0,881
rs2289318_R "CC vs CG" o "GG"	1,84 (0,24-13,92)	0,553
rs3136645_TT (Referencia)		
rs3136645_CT	0,87 (0,36-2,07)	0,752
rs3136645_CC	0,42 (0,06-3,25)	0,409
rs3136645_D "CC o CT" vs "TT"	0,78 (0,34-1,80)	0,559
rs3136645_R "CC vs CT" o "TT"	0,45 (0,06-3,34)	0,433
rs3397_TT (Referencia)		
rs3397_CT	0,84 (0,35-1,99)	0,690
rs3397_CC	0,49 (0,11-2,18)	0,347
rs3397_D "CC o CT" vs "TT"	0,74 (0,33-1,68)	0,474
rs3397_R "CC" vs "CT o TT"	0,53 (0,12-2,25)	0,387
rs3740691_CC (Referencia)		
rs3740691_CT	0,29 (0,10-0,87)	0,028
rs3740691_TT	0,94 (0,31-2,83)	0,908
rs3740691_D "TT o CT" vs "CC"	0,44 (0,19-1,04)	0,063
rs3740691_R "TT" vs "CT o CC"	1,42 (0,48-4,18)	0,524
rs3750994_01 TT y GT	0,51 (0,07-3,75)	0,504
rs3794271_AA (Referencia)		
rs3794271_AG	2,47 (0,88-6,77)	0,088
rs3794271_GG	4,23 (1,13-15,79)	0,032
rs3794271_D "GG o AG" vs "AA"	0,62 (0,27-1,44)	0,266
rs3794271_R "GG" vs "AG o AA"	2,39 (0,81-7,05)	0,114

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple, D: Dominante; R: Recesivo; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR>1, indica riesgo de no respuesta; HR<1, confiere protección a la no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \geq 0,1$; NE: no estimable

Continuación Tabla 18. Tabla suplementaria del estudio de asociación de los genotipos con la tasa de no respuesta.

SNP	HR IC95%	P
rs396991_AA (Referencia)		
rs396991_AC	1,56 (0,63-3,88)	0,335
rs396991_CC	1,67 (0,34-8,10)	0,527
rs396991_D "CC o AC" vs "AA"	0,70 (0,30-1,62)	0,409
rs396991_R "CC" vs "AC o AA"	1,26 (0,29-5,41)	0,756
rs4240847_AA (Referencia)		
rs4240847_AC	0,72 (0,28-1,83)	0,484
rs4240847_CC	0,00 (0,00-NE)	0,980
rs4240847_D "CC o AC" vs "AA"	0,66 (0,26-1,67)	0,378
rs4240847_R "CC" vs "AC o AA"	0,05 (0,00-NE)	0,578
rs4411591_CC (Referencia)		
rs4411591_CT	0,57 (0,19-1,66)	0,301
rs4411591_TT	0,00 (0,00-NE)	0,977
rs4411591_D "TT o CT" vs "CC"	0,49 (0,17-1,43)	0,192
rs4411591_R "TT" vs "CT o CC"	0,05 (0,00-NE)	0,509
rs4925648_01 CT vs CC *	2,22 (0,96-5,16)	0,063
rs4925659_GG (Referencia)		
rs4925659_AG	1,64 (0,59-4,62)	0,346
rs4925659_AA	1,94 (0,56-6,71)	0,297
rs4925659_D "AA o AG" vs "GG"	0,80 (0,35-1,83)	0,599
rs4925659_R "AA" vs "AG o GG"	1,39 (0,51-3,78)	0,515
rs610604_TT (Referencia)		
rs610604_GT	1,23 (0,51-2,94)	0,642
rs610604_GG	0,39 (0,05-3,16)	0,381
rs610604_D "GG o GT" vs "TT"	0,69 (0,30-1,60)	0,392
rs610604_R "GG" vs "GT o TT"	0,35 (0,05-2,58)	0,300
rs6427528_GG (Referencia)		
rs6427528_AG	1,14 (0,34-3,86)	0,833
rs6427528_AA	0,00 (0,00-NE)	0,983
rs6427528_D "AA o AG" vs "GG"	0,95 (0,28-3,22)	0,934
rs6427528_R "AA" vs "AG o GG"	0,05 (0,00-NE)	0,626
rs755622_GG (Referencia)		
rs755622_CG	1,59 (0,64-3,96)	0,319
rs755622_CC	4,00 (0,89-17,97)	0,070
rs755622_D "CC o CG" vs "GG"	1,84 (0,79-4,26)	0,157
rs755622_R "CC" vs "CG o GG"	3,51 (0,81-15,26)	0,094
rs763110_CC (Referencia)		
rs763110_CT	1,25 (0,52-3,04)	0,619
rs763110_TT	0,38 (0,08-1,81)	0,227
rs763110_D "TT o CT" vs "CC"	0,61 (0,26-1,39)	0,239
rs763110_R "TT" vs "CT o CC"	0,34 (0,08-1,44)	0,143

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; D: Dominante; R: Recesivo; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR>1, indica riesgo de no respuesta; HR<1, confiere protección a la no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \geq 0,1$; NE: no estimable

Continuación Tabla 18. Tabla suplementaria del estudio de asociación de los genotipos con la tasa de no respuesta.

SNP	HR IC95%	P
rs763361_CC (Referencia)		
rs763361_CT	0,62 (0,27-1,47)	0,279
rs763361_TT	0,20 (0,03-1,58)	0,126
rs763361_D "TT o CT" vs "CC"	1,14 (0,50-2,61)	0,753
rs763361_R "TT" vs "CT o CC"	0,27 (0,04-2,01)	0,201
rs767455_CC (Referencia)		
rs767455_CT	1,31 (0,53-3,23)	0,563
rs767455_CC	0,85 (1,18-4,04)	0,843
rs767455_D "CC o CT" vs "TT"	0,74 (0,32-1,73)	0,486
rs767455_R "CC" vs "CT o TT"	0,73 (0,17-3,15)	0,677
rs7744_AA (Referencia)		
rs7744_AG	0,81 (0,30-2,20)	0,678
rs7744_GG	1,28 (0,17-9,67)	0,810
rs7744_D "GG o AG" vs "AA"	0,86 (0,34-2,19)	0,756
rs7744_R "GG" vs "AG o AA"	1,35 (0,18-10,05)	0,770
rs916344_GG (Referencia)		
rs916344_CG	0,90 (0,30-2,66)	0,846
rs916344_CC	9,94 (1,26-78,25)	0,029
rs916344_D "CC o CG" vs "GG"	1,10 (0,41-2,98)	0,847
rs916344_R "CC" vs "CG o GG" *	10,12 (1,30-79,10)	0,027
rs917997_CC (Referencia)		
rs917997_CT	0,69 (0,30-1,58)	0,384
rs917997_TT	0,00 (0,00-NE)	0,983
rs917997_D "TT o CT" vs "CC"	0,66 (0,29-1,52)	0,332
rs917997_R TT" vs "CT o CC"	0,05 (0,00-NE)	0,636
rs9403_CC (Referencia)		
rs9403_CG	0,88 (0,37-2,08)	0,776
rs9403_GG	0,64 (0,14-2,92)	0,562
rs9403_D "GG o CG" vs "CC"	1,04 (0,46-2,35)	0,934
rs9403_R "GG" vs "CG o CC"	0,68 (0,16-2,92)	0,606
rs976881_01 CC (Referencia)		
rs976881_01(1) CT	0,64 (0,25-1,65)	0,357
rs976881_01(2) TT	0,37 (0,05-2,84)	0,341
rs976881_D "TT o CT" vs "CC"	0,58 (0,24-1,43)	0,237
rs976881_R "TT" vs "CT o CC"	0,43 (0,06-3,22)	0,413

SNP: Polimorfismo de nucleótido simple; D: Dominante; R: Recesivo; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; HR>1, indica riesgo de no respuesta; HR<1, confiere protección a la no respuesta; Estadísticamente significativo*: $P \leq 0,05$; Tendencia a la significación**: $0,05 > P \geq 0,1$; NE: no estimable

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

En nuestro estudio analizamos a pacientes con Espondiloartritis diagnosticados según los criterios ASAS, con el objetivo principal de determinar posibles factores clínicos y genéticos comunes, asociados a una “no” respuesta al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α y a partir de ello, nos propusimos desarrollar un modelo predictivo de “no” repuesta clínica. Esta información sería de utilidad, para identificar a pacientes que con una mayor probabilidad se beneficiarían del tratamiento con estas terapias. Otra de las motivaciones de nuestro estudio fue, que al identificar predictores de no respuesta a los iTNF- α en este grupo de pacientes, se pueda mejorar la información del perfil de eficacia, permitiendo valorar la posibilidad de tratamiento con terapias alternativas (inhibidores de la IL-17 o de la IL12/IL-23), si bien esta afirmación tendría que ser confirmada con estudios específicos. Así mismo, conocer la probabilidad de respuesta, ayudaría a mejorar la eficiencia de estos tratamientos, debido a los altos costes económicos que generan.

En los últimos años, diferentes estudios con datos de ECAs, estudios observacionales y cohortes de registros nacionales, además de un metaanálisis reciente, han investigado y mostrado como potenciales predictores de respuesta al tratamiento con los iTNF- α en pacientes con EA y APs, a factores clínicos, biológicos y genéticos (Rudwaleit³ y col., 2009; Glinborg y col., 2011; Reveille y col., 2015; Generali y col., 2016; Maneiro y col., 2015). De los estudios realizados, sólo uno relativamente reciente, ha desarrollado un modelo predictivo de buena respuesta clínica en pacientes con EA, que incluye variables clínicas, biológicas y genéticas como son: una edad joven al inicio del tratamiento, la ausencia de entesitis, un bajo índice BASFI, valores basales elevados de PCR y la positividad del HLA B27 (Vastesaeger y col., 2011), el modelo no ha sido validado. De otro lado, la mayoría de los estudios han analizado pacientes ya sea con EA o con APs, como entidades clínicas independientes, y no a pacientes con diagnóstico de Espondiloartritis de acuerdo a los criterios ASAS, como un único proceso clínico. Además, muchos de los estudios han identificado parámetros individuales, que no son los suficientemente

robustos como para predecir respuesta y algunos de ellos muestran resultados contradictorios. Por lo demás, hacen falta más datos obtenidos de la práctica clínica, para complementar los estudios previos y poder evaluar su validez externa.

1. Factores predictores de no respuesta

Los hallazgos de este estudio son importantes, porque en nuestra población encontramos, tres variables que mostraron un notable valor predictivo de “no” respuesta al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α . Así, nuestro modelo está compuesto por: el género femenino, niveles basales elevados del índice BASFI y la variante GG del SNP rs11591741 del gen *CHUK* (*conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase*).

En nuestro estudio encontramos que las mujeres, tuvieron una tasa de no respuesta al tratamiento 4,46 veces mayor que el hombre. Estos hallazgos, son similares a los de un estudio que mostró el sexo femenino, como un predictor negativo de respuesta al tratamiento con estos agentes, en pacientes con EA (Lorenzin y col., 2015). Además, el sexo femenino ha sido asociado a pobres respuestas, tanto en pacientes con EA como con APs, tratados con los iTNF- α (Heiberg y col., 2008; Glinbortg y col., 2010; Glinbortg y col., 2011, Gremese y col., 2014; Mandal y col., 2015). Estos mismos resultados, también han sido descritos en pacientes con AR (Hyrich y col., 2006). Como dato asociado, se ha sugerido que el ser mujer, es un factor que puede predecir discontinuación de la terapia, en pacientes con EA y APs (Arends y col., 2011; Iannone y col., 2015).

En concordancia con lo referido, diferentes estudios han encontrado el sexo masculino, como un potencial predictor de alcanzar respuestas BASDAI 50, ASAS 20, ASAS 40 y ASDAS en pacientes con EA (Arends y col., 2011; Ramiro y col., 2012) y predictor de respuestas MDA y ACR 50 en pacientes con APs (Van den Bosch y col., 2010; Lubrano y col., 2016).

En la actualidad no está claro, el por qué los hombres, responden mejor a la terapia con los iTNF- α , en comparación con las mujeres. Este hecho, no sucede con el uso de AINEs o analgésicos opiáceos, lo que podría sugerir la existencia un mecanismo biológico subyacente. Una de las explicaciones, del por qué los hombres tienden a obtener un mayor beneficio de la terapia, comparados con las mujeres, podría ser, que los síntomas específicos reportados por los hombres en el índice BASDAI, sean mediados en mayor medida por el TNF- α , que los síntomas reportados por las mujeres (Mandal y col., 2015). Otra hipótesis sería, la asociación con el síndrome de dolor crónico o Fibromialgia, que afectaría subjetivamente la percepción de la eficacia del tratamiento en las mujeres, lo que conduciría a una mala adherencia, con un efecto negativo sobre la terapia. Esto se basa, en los hallazgos de valores de VSG y PCR más bajos, y altos índices subjetivos de actividad de la enfermedad como la valoración de dolor (EVA del dolor), observados en pacientes mujeres con AR, comparados con los reportados por los hombres (Kristensen y col., 2008; Kristensen y col., 2010).

Como parte de nuestro modelo predictivo de “no” respuesta, describimos que un BASFI elevado o un peor estatus funcional, previo al inicio del tratamiento, puede ser un potencial predictor de no respuesta a la terapia con los iTNF- α . Encontramos, que por cada incremento de un punto en el BASFI, se incrementa la tasa de no respuesta en un 75%, en nuestra cohorte. Estos hallazgos están en correlación, con el trabajo de Vastesaeger y col., mencionado previamente, que también incluyó el BASFI, en su modelo predictor de respuesta en pacientes con EA; así, bajos valores del índice BASFI, estarían asociados a una respuesta favorable al tratamiento con los iTNF- α (Vastesaeger y col., 2011). Nuestros resultados, también se ven apoyados por un trabajo que señaló, que altas puntuaciones basales del BASFI, se asocian a peores respuestas en pacientes con EA (Lord y col., 2010). Dicho de otra forma, los resultados de diferentes de estudios, incluido un metaanálisis, han encontrado bajos índices del BASFI, como un predictor de alcanzar respuestas BASDAI 50, ASAS 20 y ASAS PR (Rudwaleit² y col., 2004; Davis y col., 2005; Rudwaleit¹ y col., 2008; Maneiro y col., 2015) y como un predictor de alcanzar MDA en pacientes con APs (Lervolino y

col., 2015). Una posible explicación, de la asociación de altos índices del BASFI y pobre respuesta al tratamiento sería, que un peor estatus funcional se relaciona en parte, con la enfermedad establecida (Maneiro y col., 2015). En relación a esto se ha descrito, que los sindesmofitos (osificación de las entesis en las vértebras), que aparecen en la enfermedad de larga evolución, se asocian a peores respuestas (Sieper² y col., 2012). Por otra parte, se ha puesto de manifiesto, que pacientes con una edad joven (menor a 40 años) al inicio de la terapia, con una corta duración de la enfermedad y alto estatus funcional, se beneficiarían más del tratamiento con estas terapias, debido a que se ha producido un menor daño estructural irreversible, y la inflamación aguda está más presente en estos pacientes (Rudwaleit² y col., 2004).

El último componente de nuestro modelo es una variable genética, el SNP rs11591741 del gen *CHUK*. En nuestro estudio encontramos que el alelo G en homocigosis (GG) se asoció de forma significativa con la tasa de no respuesta, de modo que los pacientes portadores del genotipo GG, tuvieron una tasa de no respuesta al tratamiento con los iTNF- α , casi 4 veces mayor que los pacientes portadores de los genotipos GC y CC.

El gen *CHUK*, codifica una enzima, la serin-treonin-kinasa (*I κ B kinase CHUK*), que se expresa de forma ubícua; esta enzima, fosforila y degrada los inhibidores del NF- κ B (I κ Bs), resultando en la activación de este factor de transcripción y modulando así la activación del NF- κ B en diversos genes, entre ellos el gen del TNF- α (O'Neill y col., 2007). A nivel funcional el marcador rs11591741 está situado en un región intrónica del gen *CHUK*, concretamente en el intron 9 y se ha descrito que está asociado con la expresión de un gen, el *CWF19L1* (*CWF19-like 1*), situado antes del extremo 5' del promotor del gen *CHUK* en hígado humano (Yuan et al., 2008). Seleccionamos el SNP del gen *CHUK*, debido a que previamente había sido asociado, con una menor reducción de la respuesta DAS 28 en pacientes con AR portadores del alelo C, que recibieron tratamiento con Etanercept (Potter y col., 2010). Otro estudio confirmó los resultados previos, al encontrar una asociación del alelo menor C, con una menor reducción del DAS 28 en pacientes con AR, aunque no encontró asociación con la respuesta EULAR (Ferreiro y col., 2015). Y en un estudio reciente,

realizado por Sode y col., se encontró una tendencia ($P=0.11$) a la asociación de los portadores de la variante alélica C del SNP rs11591741 con una menor variación del DAS 28; sin embargo, al realizar un metaanálisis, el cual incluyó de forma conjunta a los pacientes de los tres estudios previos, se confirmó que la variante alélica C del SNP rs11591741 del gen *CHUK*, se asociaba con respuesta negativa al tratamiento con los iTNF- α (Sode y col., 2016). No obstante, otros estudios no han replicado esta asociación (Zervou y col., 2013). Es importante mencionar, que todos estos estudios difieren entre sí, en el tiempo de tratamiento hasta la evaluación de la respuesta, así como en el inhibidor del TNF- α utilizado.

En nuestro estudio encontramos, que el ser portador del alelo G, se asocia a una menor probabilidad de respuesta al tratamiento largo plazo con los iTNF- α . Las diferencias con nuestro estudio han sido fundamentalmente, la patología estudiada, la metodología empleada en el análisis de los datos, ya que analizamos la tasa de riesgo (Hazard Ratio), que tiene en cuenta el efecto del tiempo hasta que se produce el evento “no” respuesta, y se diferenció también, en el tamaño muestral analizado, siendo menor en nuestro trabajo.

Además de los hallazgos previos, son necesarios más análisis, incluyendo la evaluación de su efecto funcional, para identificar su papel específico en relación con la falta de respuesta al tratamiento con iTNF- α .

2. Otras asociaciones con la no respuesta al tratamiento

Conjuntamente con los resultados iniciales, encontramos que la PCR, la VGP, el BASDAI, el nº de iTNF- α utilizados y el SNP 916344 del gen *MAPK14* (*Mitogen-activated protein kinase 14*), se asociaron de forma significativa con la no respuesta al tratamiento en el análisis univariable. Observamos que por cada incremento de un punto en la PCR, en la VGP y en el BASDAI, la tasa de no respuesta se incrementó en un 0,2%, 47% y 80% respectivamente, y que a medida que aumentaba el nº de iTNF- α utilizados, la tasa de no respuesta a la terapia fue mayor ($P<0,001$). Además la

variante CC del SNP rs916344, incrementó aproximadamente 10 veces la tasa de no respuesta, en comparación a los portadores de los genotipos GC o GG.

Con respecto a los hallazgos previos, se ha descrito en la literatura, que altos valores basales de la VGP, son un predictor negativo de respuesta al tratamiento (Lorenzin y col., 2015); si bien otros estudios, no han encontrado ninguna relación entre VGP y respuesta a los iTNF- α (Lervolino y col., 2012). En cuanto al n° de iTNF- α utilizados, los datos de registros nacionales, han reportado peores tasas de respuestas en pacientes con EA y APs, que cambiaron a un segundo y tercer fármaco, comparados con los que sólo utilizaron un iTNF- α (Glinbortg y col., 2013; Fagerli y col., 2013).

De otro lado, la mayoría de los estudios han descrito, que los valores elevados de la PCR y el BASDAI, que reflejan inflamación activa, son potenciales predictores de respuesta a la terapia en pacientes con EA (Maneiro y col., 2015). También se ha descrito, que la PCR elevada al inicio del tratamiento, es un predictor de alcanzar respuesta en pacientes con APs (Van Den Bosch y col., 2010). No obstante, se ha sugerido, un índice BASDAI elevado, como un factor que puede predecir la discontinuación el tratamiento con los iTNF- α , en pacientes con EA (Lorenzin y col., 2015).

Con el respecto al SNP rs916344, es un polimorfismo intrónico que se encuentra situado en el gen que codifica para la proteína quinasa activada por mitógenos 14 (MAPK14), también denominada isoforma alfa de la quinasa activada por mitógenos p38 (p38- α). Este SNP fue seleccionado, debido a que previamente ha sido descrita su asociación, con la mejoría del DAS 28 y con una mejoría significativa de la respuesta EULAR en pacientes con AR tratados con los iTNF- α (Coulthard y col., 2011). La quinasa p38- α es la isoforma más ubicuamente expresada en humanos y en particular la más abundantemente expresada en células inflamatorias de origen mieloide (Hale y col., 1999). Esta familia de proteínas p38 MAPK juega un papel central, junto a las MAPK ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) y JNK (*c-Jun N-terminal kinase*), en la integración de estímulos inflamatorios y respuestas celulares como regulación de la

transcripción, diferenciación y proliferación celular. Las MAPK p38 han sido implicadas en muchos procesos patológicos en AR, incluyendo la producción de citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs). Se ha encontrado p38 α activada en la membrana sinovial y en células endoteliales, desempeñando un papel importante en la destrucción ósea mediada por el TNF- α (Zwerina y col., 2006). En las EspA y en particular en la APs, se ha encontrado p38 fosforilada en la membrana sinovial y en el estroma, y se han localizado células con expresión de p38 en infiltrados inflamatorios en zonas perivasculares y en el endotelio. Además se ha visto que el bloqueo de p38 inhibe el proceso de condrogénesis in vitro, aunque este efecto inhibitorio no se pudo demostrar in vivo en un modelo murino de anquilosis y espondiloartritis (Braem y col., 2012). En los estudios de modelos murinos de sobreexpresión del TNF- α , tras el tratamiento con los fármacos iTNF- α , se reduce la inflamación y la pérdida ósea, no la osteoproliferación, y la p38 se reduce, pero no a los niveles del ratón sin la enfermedad (Görtz y cols., 2005; Zwerina y cols., 2006). Los estudios realizados en pacientes con APs, donde se ha detectado la expresión y activación de la p38 en la membrana sinovial, han mostrado que los niveles de esta proteína no se modifican tras el tratamiento con los iTNF- α (Lories y cols., 2008). Todos los datos referidos anteriormente y la asociación encontrada del SNP rs916344 del gen *MAPK14*, con la no respuesta al tratamiento con los iTNF- α , hacen que sea de interés profundizar en el estudio del rol que pudiera desempeñar este polimorfismo y la vía de activación de la p38 α en las EspA, ya que podrían jugar un papel importante, al promover una inflamación persistente o contribuir a una respuesta más limitada tras el tratamiento con los iTNF- α .

A pesar de los resultados iniciales obtenidos en el análisis univariable, ni la PCR, la VGP, el BASDAI, el número de iTNF- α utilizados, o el polimorfismo rs916344 salieron significativas en el análisis multivariable. De las variables clínicas y genéticas que mostraron una tendencia a la asociación ($P \leq 0,10$), sólo el sexo femenino fue asociado con la tasa de no respuesta, el cual formó parte de nuestro modelo multivariable.

3. Características de nuestra cohorte

Nuestra cohorte es una muestra de la práctica clínica habitual, que tiene similitudes con el registro español de pacientes con Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología (REGISPONSER), cuya población es de 2637 pacientes (Miranda y col., 2008). En nuestra cohorte, predominaron los hombres (73%), con una edad media de 53 años (DE 11,2), y una duración mediana de la enfermedad de 15 años (RIC 10-23), similar a los datos de la cohorte del REGISPONSER, también compuesta en su mayoría por hombres (68%), con una edad y duración media de la enfermedad, algo menores que en nuestro estudio, de 47 (DE 13,3) años y 11,5 (DE 9,9) años respectivamente. Las características clínicas, también fueron equivalentes, con el dolor axial inflamatorio como característica más frecuente, y la psoriasis como manifestación extraarticular más frecuente, seguida de la uveítis y la EII, en ambas cohortes.

4. Efectividad y otros datos de nuestra cohorte

Después de una mediana de duración del tratamiento de 62,9 meses, la tasa de respuesta obtenida en nuestra cohorte fue del 79,7%. La efectividad observada, fue algo superior a la obtenida en los estudios, donde la respuesta se alcanza en el 50-70% y en el 54-60% de los pacientes con EA y APs respectivamente, a los 3 a 6 meses de tratamiento con los iTNF- α (Van der Heijde y col., 2006; De Vries y col., 2009; Antoni y col., 2005; Mease y col., 2005). Todos los índices de actividad y función física, como el BASDAI, DAS 28 PCR y BASFI, mejoraron significativamente, al igual que ocurre en los estudios observacionales y registros poblacionales (Lorenzin y col., 2015; Lord y col., 2010; Grintborg y col., 2011). No obstante, estas comparaciones deben realizarse con cierta precaución, debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios, lo diverso de las cohortes analizadas, que difieren en la patología estudiada, los diferentes criterios de respuesta utilizados, según la patología analizada y la manifestación clínica predominante, además de la diferencia en el tamaño de las muestras estudiadas.

En nuestro estudio, la causa más frecuente de discontinuación del iTNF- α en el total de la cohorte fue la ineficacia, con un 22,20%, seguida de los eventos adversos. Nuestros resultados están en la línea de los estudios, que han señalado la ineficacia, como principal causa de discontinuación de la terapia, en pacientes con EA y APs, tratados con los iTNF- α (Arends y col., 2011; Glintborg y col., 2010; Glintborg y col., 2011), sin embargo, también se han encontrado distribuciones muy similares entre ineficacia y efectos adversos, en pacientes con EA que discontinuaron el tratamiento con estos fármacos (Kristensen y col., 2010). Estas diferencias podrían ser explicadas, por la variación en la clasificación de las causas de suspensión del tratamiento (Arends y col., 2011).

Nuestros pacientes cambiaron a un segundo y tercer iTNF- α en un 24,6% y 6,8% respectivamente, estos datos son similares a los de la cohorte del registro español de Artritis reumatoide y Espondiloartritis (emAR II), en la cual, los pacientes con Espondiloartritis cambiaron en un 28% y 8% a un segundo y tercer iTNF- α respectivamente (Rosales-Alexander y col., 2015). Después del cambio del iTNF- α , la ineficacia continuó siendo la principal causa de retirada del fármaco al igual que en la cohorte del registro español emAR II.

En nuestro estudio, las tasas de supervivencia del tratamiento con el iTNF- α , en el total de la cohorte fueron elevadas, con un 93,1% y 88,4% al año y a los dos años respectivamente, estos datos fueron ligeramente superiores, comparados con los datos del registro español de acontecimientos adversos (BIOBADASER), con tasas de supervivencia del fármaco al año y a los dos años del 88% y 82% respectivamente, en pacientes con Espondiloartritis (Carmona y col., 2006), y fueron también algo mayores, a los datos reportados en los registros nacionales de pacientes con EA y APs (Glintborg y col., 2010; Glintborg y col., 2011). Este dato es interesante, porque las tasas de supervivencia al fármaco parecen ser uniformemente altas, a pesar de las consideraciones y variaciones en las estrategias de tratamiento, de un país a otro (Glintborg y col., 2010).

Las tasas de supervivencia del tratamiento del iTNF- α , continuaron siendo elevadas al año y a los dos años en los pacientes que no cambiaron de fármaco y en los pacientes que cambiaron a un segundo y tercer fármaco iTNF- α , al igual que los datos del registro nacional Checo, ATTRA (Pavelka y col., 2012). Otro dato que se desprende de nuestro estudio es, que los que cambiaron de iTNF- α tuvieron menores tasas de supervivencia del fármaco al año y a los dos años, comparados con los que continuaron con el primer iTNF- α , al igual que los datos del registro ATTRA.

Las mayoría de los pacientes que cambiaron de iTNF- α fueron mujeres, comparados con los hombres, nuestros resultados también son similares a los datos del registro español emAR II y a los datos reportados por otros estudios de registros poblacionales (Rosales-Alexander y col., 2015; Glintborg y col., 2013).

Cabe mencionar, que no encontramos asociación entre respuesta y las siguientes variables: edad, duración de la enfermedad, el estatus de fumador o la positividad del HLA B27 como ha sido descrito previamente (Rudwaleit² y col., 2004; Glintborg y col., 2016; Vastesaeger y col., 2011). Tampoco encontramos asociación entre las variables clínicas y biológicas que reflejan actividad, con la no respuesta al tratamiento, como son: artritis periférica, PCR o el índice BASDAI, como también ha sido descrito (Fagerli y col., 2012; Visvanathan y col., 2008; Rudwaleit² y col., 2004).

5. Cuestiones finales y limitaciones del estudio

Como hemos mencionado previamente, en nuestro estudio hemos buscado predictores de respuesta al tratamiento con los iTNF- α , realizando el análisis en pacientes con Espondiloartritis diagnosticados según criterios ASAS, como un proceso patogénico común, a diferencia de otros estudios que han analizado a pacientes con entidades clínicas específicas. Otra de las aportaciones de nuestro trabajo es, que el hallazgo de las asociaciones genéticas de los polimorfismos de los genes *CHUK* y *MAPK14*, abre la posibilidad de explorar nuevas hipótesis a contrastar, sobre los mecanismos biológicos responsables, y el papel funcional que estos polimorfismos pueden tener en relación con la respuesta a los iTNF- α en los pacientes con EspA.

También debemos señalar, que los datos de estudios observacionales realizados en la práctica clínica habitual como el nuestro, son necesarios, ya que en los ECAs los criterios de selección pueden ser muy restrictivos y por tanto, pueden no contemplar a todos los pacientes con criterios para iniciar tratamiento con los iTNF- α en la práctica clínica. Una de las limitaciones de nuestro estudio, ha sido el número de pacientes incluídos, que es discreto, en relación con el número de variables estudiadas, lo que incrementa la dificultad del análisis. De otro lado, el carácter inicialmente retrospectivo del estudio podría haber generado que existiera pérdida de información, problema potencial que se remedió con la recogida de datos prospectiva, en la última visita programada al servicio. En cuanto al estudio genético, los resultados de los análisis realizados se muestran sin haber realizado correcciones en el nivel de significación con test de contratos múltiples. Estas correcciones se consideran demasiado estrictas cuando el tamaño muestral es pequeño como es el caso de nuestro trabajo.

6. Utilidad y perspectivas de futuro

En resumen, en nuestro estudio mostramos, que la combinación de las variables, sexo femenino, valores elevados del índice BASFI y el SNP rs11591741 (GG) del gen *CHUK*, pueden predecir una “no” respuesta al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α , en pacientes con Espondiloartritis. Teniendo en cuenta lo expuesto, nuestro modelo desarrollado a partir de una muestra de pacientes con Espondiloartritis de la práctica clínica habitual, puede ser de utilidad en las siguientes situaciones: Ofrece bases potenciales, para identificar a pacientes que responderían peor a los iTNF- α a largo plazo y a partir de esto, se podría seleccionar prospectivamente a aquellos pacientes que se beneficiarían más de esta terapia, mejorando la relación riesgo/beneficio. Podría ayudar al clínico en la toma de decisiones, al seleccionar la terapia biológica, teniendo en cuenta la reciente aparición de nuevas terapias biológicas alternativas en el tratamiento de las Espondiloartritis.

Sin embargo, es necesario validar estos resultados en cohortes de pacientes con Espondiloartritis de mayor tamaño y con tratamientos alternativos. En la actualidad

estamos seleccionado otra cohorte de pacientes con diagnóstico de Espondiloartritis según los criterios ASAS, del registro REGISPONSER, con la finalidad de replicar y confirmar la asociación encontrada del polimorfismo del gen *CHUK*, con la no respuesta al tratamiento con los iTNF- α .

CONCLUSIONES

VI CONCLUSIONES

1. En pacientes con Espondiloartritis definida según criterios ASAS, los iTNF- α son efectivos en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica. La probabilidad de continuar siendo tratado con el iTNF- α fue elevada al año (93,1%) y a los dos años (88,4%). La efectividad del tratamiento, tras el cambio a un segundo y tercer iTNF- α , es ligeramente menor en comparación al primer iTNF- α utilizado.
2. La causa más frecuente de suspensión del iTNF- α fue la ineficacia, seguida de los eventos adversos, manteniéndose estas mismas causas tras el cambio a un segundo y tercer iTNF- α .
3. Las mujeres cambiaron más frecuentemente de fármaco iTNF- α , en comparación a los hombres.
4. En el análisis univariable, encontramos una asociación significativa de la tasa de no respuesta con las siguientes variables: la valoración global del paciente (VGP), la PCR, el índice de actividad BASDAI, el índice funcional BASFI, el número de iTNF- α utilizados, el SNP 916344 del gen *MAPK14* y el SNP rs11591741 del gen *CHUK*. De las variables que mostraron una tendencia a la asociación, sólo el sexo femenino, mostró una asociación significativa en el análisis multivariable.
5. Tras el análisis multivariable realizado, encontramos un modelo predictivo de no respuesta al tratamiento a largo plazo con los iTNF- α , en pacientes con Espondiloartritis de la práctica clínica habitual, compuesto por: el sexo femenino, un índice BASFI basal elevado y el genotipo GG del SNP rs11591741 del gen *CHUK*. Este modelo que proponemos, podría ser de utilidad para identificar a los pacientes que se beneficiarían más de la terapia biológica. No obstante nuestro modelo requiere ser validado en cohortes independientes de pacientes con Espondiloartritis de mayor tamaño.

BIBLIOGRAFÍA

VII BIBLIOGRAFIA

Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des Spondylarthropathies. *Rev Rheum Mal Ost* 1990; 57:85-9.

Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1876–86.

Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52:1227–36.

Antoniou AN, Ford S, Taurog JD, et al. Formation of HLA-B27 homodimers and their relationship to assembly kinetics. *J Biol Chem* 2004; 279: 8895-902.

Appel H, Janssen L, Listing J, et al. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(5): R125.

Arends S, Brouwer E, Van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R94.

Arends S, Van der Veer E, Kallenberg Cees G.M, et al. Baseline predictors of response to TNF-a blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:290–298.

Arora T, Padaki R, Liu L, et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine* 2009; 45(2):124-31.

Balding DJ. A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat Rev Genet* 2006; 7(10):781-91.

Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, et al. Predictors of Clinical Remission under Anti tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol* 2015; 42(8):1418-26.

Baraliakos X, Listing J, Fritz C, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years-early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1690-9.

Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis patients are associated with interleukin-10 genepolymorphisms. *Arthritis Rheum* 2009; 60(8):2541-2.

Benjamin R, Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Inmunol Today* 1990 11(4): 137-42.

Braem K, Luyten FP, Lories RJ. Blocking p38 signalling inhibits chondrogenesis in vitro but not ankylosis in a model of ankylosing spondylitis in vivo. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(5):722-8.

Braun J. New targets in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (suppl 2): ii30-ii37.

Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(4): 499-505.

Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41(1):58-67.

Braun J, Davis J, Dougados M, et al. ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(3):316-20.

Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379–90.

Braun J, Sieper J. Classification, diagnosis and referral of patients with axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(3):477-85.

Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:896–904.

Braun J, Xiang J, Brandt J, et al. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 Suppl1:i85-9.

Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC). Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007; 39:1329–1337.

Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6):1241-8.

Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3):R72.

Castro-Santos P, Gutiérrez MA, Díaz-Peña R. Genética, HLA-B27 y espondilitis anquilosante: 40 años. *Rev Med Chile* 2014; 142:1165-1173.

Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2012; 64(2):66-70.

Chandran V, Shen H, Pollock RA, et al. Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(6):866-71.

Chou CT, Tsai CY, Liang TH, et al. Better short-term clinical response to etanercept in Chinese than Caucasian patients with active ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2010; 20(6):580-7.

Ciurea A, Scherer A, Weber U, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:532–539.

Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, et al. HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009; 649: 217-34.

Collantes E, Veroz R, Escudero A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint bone spine: revue du rhumatisme* 2000; 67(6):516-20.

Cortes A, Hadler J, Pointon JP, et al. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS). Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013; 45 (7): 730-8.

Coulthard LR, Taylor JC, Eyre S, et al. Genetic variants within the MAP kinase signalling network and anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1):98-103.

Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, et al. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1849–1861.

Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, et al. Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet* 2013; 9(3):e1003394.

Danoy P, Pryce K, Hadler J, et al. Association of variants at 1q32 and STAT3 with ankylosing spondylitis suggests genetic overlap with Crohn's disease. *PLoS Genet* 2010; 6(12): e1001195.

Dávila-Fajardo CL, Márquez A, Pascual-Salcedo D, et al. Confirmation of -174G/C interleukin-6 gene promoter polymorphism as a genetic marker predicting antitumor necrosis factor treatment outcome. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24(1):1-5.

Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11):3230-6.

Davis JC, Van der Heijde D, Dougados M, et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2005; 32:1751–4.

De Jager W, Vastert SJ, Beekman JM, et al. Defective phosphorylation of interleukin-18 receptor beta causes impaired natural killer cell function in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2782–2793.

De Paz B, Alperi-Lopez M, Ballina-Garcia FJ, et al. Interleukin 10 and tumor necrosis factor- α genotypes in rheumatoid arthritis-association with clinical response to glucocorticoids. *J Rheumatol* 2010; 37:503–511.

De Vries MK, Van Eijk IC, Van der Horst-Bruinsma IE, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of antitumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1484–1490.

Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2014; 53(4):650-7.

Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377: 2127-2137

Dougados M, Van der Linden SM, Jhulin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-27.

Eder¹ L, Chandran V, Schentag CT, et al. Time and predictors of response to tumour necrosis factor- α blockers in psoriatic arthritis: an analysis of a longitudinal observational cohort. *Rheumatology* 2010; 49 1361-1366.

Eder² L, Chandran V, Ueng J, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:1367–1373.

Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011; 43(8):761–767.

Fagerli K, Lie E, Heiberg MS, et al. Predictors of ASDAS major improvement in patients with ankylosing spondylitis receiving their first TNF inhibitor. Results from a longitudinal observational study. *Arthritis Rheum* 2011; 63:S204–5.

Fagerli K, Lie E, Van Der Heide D, et al. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology* 2012; 51:1479-1483.

Fagerli K, Lie E, Van der Heijde D, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1840–1844.

Fantuzzi F, Del Giglio M, Gisondi P, et al. Targeting tumor necrosis factor alpha in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12:1085–96.

Fernandez Sueiro JL, Juanola X, Cañete J, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatología clínica* 2011; 7(3):179-88.

Ferreiro-Iglesias A, Montes A, Perez-Pampin E, et al. Replication of PTPRC as genetic biomarker of response to TNF inhibitors inpatients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 2015; 16: 137–140.

Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(1):214.

Fransen J, Antoni C, Mease PJ, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1373–8.

Generali E, Scirè CA, Favalli EG, et al. Biomarkers in psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(6):651-60.

Gérard-Benoist S, Leux C, Le Goff B, et al. Frequency of hospitalization and severe events in 497 spondylarthritis patients treated with anti-TNF drugs: comparisons with 423 RA patients. *Joint Bone Spine* 2012; 79(2):204-5.

Glintborg B, Højgaard P, Lund Hetland M, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(4):659-68.

Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment Response, Drug Survival, and Predictors Thereof in 764 Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy. Results from the nationwide Danish DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (2) 382–390.

Glintborg B, Ostergaard M, Steen Krogh N, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1149–1155.

Glintborg B, Ostergaard M, Steen Krogh N, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with antitumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:2002–2008.

Gossec L², Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(12):743-750.

Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1):4-12.

Gossec L¹, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:499–510.

Görtz B, Hayer S, Tuerck B, et al. Tumour necrosis factor activates the mitogenactivated protein kinases p38alpha and ERK in the synovial membrane in vivo. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R1140–7.

Gratacós J, Casado E, Real J, et al. Prediction of major clinical response (ACR50) to infliximab in psoriatic arthritis refractory to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:493–497.

Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2014; 53:875881.

Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1981–91.

Hale KK, Trollinger D, Rihaneck M, et al. Differential expression and activation of p38 mitogen-activated protein kinase α , β , γ , and δ in inflammatory cell lineages. *J Immunol* 1999; 162:4246–4252.

Haroon N, Inman R, Leach T, et al. The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65(10): 2645–2654.

Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008; 59(2):234-40.

Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, and the British Society for Rheumatology Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1558–65.

Iannone F, Lopriore S, Bucci R, et al. Two-year survival rates of anti-TNF- α therapy in psoriatic arthritis (PsA) patients with either polyarticular or oligoarticular PsA. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(3):192-9.

Inman RD, Davis JC Jr, Van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3402–3412.

Juanola X, Zarco P, Sanz J, y col. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatología clínica* 2011; 7(2):113-23.

Juliá A, Rodríguez J, Fernández-Sueiro JL, et al. PDE3A-SLCO1C1 locus is associated with response to anti-tumor necrosis factor therapy in psoriatic arthritis. *Pharmacogenomics* 2014; 15(14):1763-1769.

Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:498–505.

Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year follow-up from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016 Oct 1. doi: 10.1002/acr.23111.

Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(10):2385-92.

Kavanaugh A, Van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2504–17.

Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; 136(12):896-907.

Kollnberger S, Bird L, Sun MY, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2972-82.

Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:495–9.

Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, et al. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of antitumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1362–1369.

Kroon F, Landewé R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1623–9.

Lauten M, Matthias T, Stanulla M, et al. Association of initial response to prednisone treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia and polymorphisms within the tumor necrosis factor and the interleukin-10 genes. *Leukemia* 2002; 16:1437–1442.

Lervolino S, Nicola M, Di Minno D, et al. Predictors of Early Minimal Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Blockers *J Rheumatol* 2012; 39(3):568-73.

Lord PA, Farragher TM, Lunt M, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:563–570.

Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, et al. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015; 16:166.

Lories RJ, Derese I, Luyten FP, et al. Activation of nuclear factor kappa B and mitogen activated protein kinases in psoriatic arthritis before and after etanercept treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:96–102.

Louis E, Franchimont D, Piron A, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998; 113(3):401-406

Lubrano E, Parsons WJ, Perrotta FM. Assessment of Response to Treatment, Remission, and Minimal Disease Activity in Axial Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol* 2016; 43(5): 918-23.

Lv K, Chen R, Cai Q, et al. Effects of a Single Nucleotide Polymorphism on the Expression of Human Tumor Necrosis Factor-alpha. *Scand J Immunol.* 2006; 64(2):164-9.

Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology international* 2013; 33(9):2199-213

Mandal J, Ward M, Weisman M, et al. Gender Differences in Ankylosing Spondylitis: Men Derive Greater Benefit from Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10). Abstract Number: 1743.

Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2015; 181(1).

Maksymowych W. Disease modification in ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 75–81.

Maksymowych WP, Poole AR, Hiebert L, et al. Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology* 2005; 32(10):1911–7.

Martínez A, Plasencia-Rodríguez Ch, Pascual-Salcedo D, et al. The Effect of Sulfasalazine and Methotrexate on the Immunogenicity of Infliximab and Adalimumab in Patients with Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 Suppl 10: 2147.

Mathews RJ, Robinson JI, Battellino, et al. Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6):1202-10.

Matsukura H, Ikeda S, Yoshimura N, et al. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1A and 1B affect responses to infliximab in Japanese patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(9):765-70.

Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double –blind randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10):3279-89.

Milia AF, Ibba-Manneschi L, Manetti M, et al. Evidence for the prevention of enthesitis in HLA-B27/hbeta (2) m transgenic rats treated with a monoclonal antibody against TNF-alpha. *J Cell Mol Med* 2011; 15:270–9.

Milia AF, Manetti M, Generini S, et al. TNF alpha blockade prevents the development of inflammatory bowel disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Cell Mol Med* 2009; 13:164–76.

Miranda M, Font P, Muñoz G, y col. Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartritis (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2.367 pacientes españoles incluidos. *Reumatol Clin* 2008; 4 Supl E4:48-55.

Moll JM, Haslock I, Macrae IF, et al. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 343–64.

Morales-Lara MJ, Cañete JD, Torres-Moreno D, et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2012; 79(6):591-6.

Morales-Lara MJ, Conesa-Zamora P, García-Simón MS, et al. Association between the FCGR3A V158F polymorphism and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(6):518-20.

Moroi R, Endo K, Kinouchi Y, et al. FCGR3A-158 polymorphism influences the biological response to infliximab in Crohn's disease through affecting the ADCC activity. *Immunogenetics* 2013; 65(4):265-71.

Mulleman D, Lauferon F, Wendling D, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R82.

Murdaca G, Gulli R, Spano F, et al. TNF- α Gene Polymorphisms: Association with Disease Susceptibility and Response to Anti-TNF- α Treatment in Psoriatic Arthritis. *J Invest Dermatol* 2014; 134:2503–2509.

Nogralles KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(2):83-91.

O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:353–64.

Ottaviani S, Allanore, Tubach F, et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(3):R115.

Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis –results from the Czech National Register ATTRA. *Reumatologia* 2012; 50, 4: 294–306.

Pedersen SJ, Sorensen IJ, Garnero P, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1375–81.

Pedersen SJ, Sorensen IJ, Hermann KG, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1065–1071.

Perez-Guijo V, Cravo A, Castro M, et al. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 254-258.

Pierik M, Vermeire S, Steen KV, et al. Tumour necrosis factor- α receptor 1 and 2 polymorphisms in inflammatory bowel disease and their association with response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:303-10.

Pointon JJ¹, Harvey D, Karaderi T, et al. The chromosome 16q region associated with ankylosing spondylitis includes the candidate gene tumour necrosis factor receptor type 1-associated death domain (TRADD). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1243–46.

Pointon JJ², Harvey D, Karaderi T, et al. Elucidating the chromosome 9 association with AS; CARD9 is a candidate gene. *Genes Immun* 2010; 11:490–96.

Potter C, Cordell HJ, Barton A, et al. Association between anti-tumour necrosis factor treatment response and genetic variants within the TLR and NF $\{\kappa\}$ B signalling pathways. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7):1315-20.

Ramírez J, Fernández-Sueiro JL, López-Mejías R, et al. FCGR2A/CD32A and FCGR3A/CD16A variants and EULAR response to tumor necrosis factor- α blockers in psoriatic arthritis: a longitudinal study with 6 months of followup. *J Rheumatol* 2012; 39(5):1035-4.

Ramiro S, Machado P, Roque R, et al. Predictive factors of response at 12 weeks in patients with ankylosing spondylitis starting biological therapies-results from the Portuguese register-Reuma.Pt. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:641–2.

Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34(6):1009-18.

Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC). Genowide asociation study of ankylosing spondylitis identifies multiple non-MHC suceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42:123-7.

Ritchin C, Haas-Smith SA, Hicks D. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25(8):1544-52.

Romero-Sanchez C, Robinson WH, Tomooka BH, et al. Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1429–1435.

Rosales-Alexander JL, Balsalobre Aznar J, Pérez-Vicente S, et al. Drug survival of anti-tumour necrosis factor α therapy in spondyloarthropathies: results from the Spanish emAR II Study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(8):1459-63.

Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 375-380.

Rudwaleit M¹, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Predictors of good clinical response (BASDAI 50 or ASAS partial remission) in 1,250 patients treated with adalimumab (humira (R)) for active ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:744. 52.

Rudwaleit M³, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36:801–8.

Rudwaleit M¹, Landewe R, Van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:770–776

Rudwaleit M², Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:665–70.

Rudwaleit M², Schwarzlose S, Hilgert ES, et al. MRI in predicting a major clinical response to antitumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1276–1281.

Rudwaleit M¹, Van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 535–543.

Rudwaleit M², Van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:777–783.

Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25–31.

Rueda B, Orozco G, Raya E, et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1451-4.

Sánchez A, Szczypiorska M, Bartolomé N, et al. ERAP1 polymorphisms and haplotypes are associated with ankylosing spondylitis susceptibility and functional severity in a Spanish population. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(11):1969-75.

Sánchez A, Szczypiorska M, Juanola X, et al. Association of the Intergenic Single-Nucleotide Polymorphism rs10865331 (2p15) with Ankylosing Spondylitis in a Spanish Population. *J Rheumatol* 2010; 37(11):2345-7.

Schiotis R, Sánchez A, Escudero A, et al. Candidate's single-nucleotide polymorphism predictors of treatment nonresponse to the first anti-TNF inhibitor in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2014; 34(6):793-801.

Schiotis R, Ramos F, Burgos-Vargas R, et al. Panorama de la clasificación y la susceptibilidad genética de las espondiloartritis. *Reumatol Clin* 2008; 4 Supl E4:8-16, Vol. 4.

Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, et al. The-308 tumour necrosis factor alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF alpha blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:93.

Sheehan NJ. The ramifications of HLA-B27. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004; 97:10-14.

Sieper J¹, Braun J. How important is early therapy in axial spondyloarthritis? *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38(3):635-42.

Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(3):571-592.

Sieper J², Van der Heijde D, Dougados M, et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(5):700-6.

Sieper J², Van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1) *Ann Rheum Dis* 2013; 72:815–822.

Sieper J¹, Van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis. New definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013; 65: 543-551.

Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, et al. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1305–09.

Sode J, Vogel U, Bank S, et al. Confirmation of an IRAK3 polymorphism as a genetic marker predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 2016; doi: 10.1038/tpj.2016.66.

Song GG, Seo YH, Kim JH, et al. Association between TNF- α (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF- α blockers in spondyloarthropathy, psoriasis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2015; 16(12):1427-37.

Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- α drugs: a national multicentre study. *Rheumatology* 2013; 52:1914- 1919.

Spoorenberg A, Van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26:980–84.

Steenholdt C, Enevold C, Ainsworth MA, et al. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1b and fas ligand are associated with clinical efficacy and/or acute severe infusion reactions to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(7):650-9.

Stone MA, Payne U, Pacheco-Tena C, et al. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63(1):84–7

Tan RJ, Gibbons LJ, Potter C, et al. Investigation of rheumatoid arthritis susceptibility genes identifies association of AFF3 and CD226 variants with response to anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1029-1035.

Taurog JD, Chhabra A, Colbert A. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016; 374:26.

Taurog JD, Maika SD, Satumtira N, et al. Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Immunological Review* 1999; 169: 209-23.

Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, et al. NFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132(3 Pt 1):593-600.

Tolusso B, Sacco S, Gremese E, et al. Relationship between the tumor necrosis factor receptor II (TNF-RII) gene polymorphism and sTNF-RII plasma levels in healthy controls and in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2004; 65:1420–1426.

Tong Q, Zhao DB, Bajracharya P, et al. TNF- α -857 and -1031 polymorphisms predict good therapeutic response to TNF- α blockers in Chinese Han patients with ankylosing spondylitis. *Pharmacogenomics* 2012; 13(13):1459-67.

Tong Q, Zhao L, Qian XD, et al. Association of TNF- α polymorphism with prediction of response to TNF blockers in spondyloarthritis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013; 14(14):1691-700.

Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117(2):244-79.

Tsifetaki N, Migkos MP, Papagoras C, et al. Counting Costs under Severe Financial Constraints: A Cost-of-Illness Analysis of Spondyloarthropathies in a Tertiary Hospital in Greece. *Rheumatol* 2015; 42(6): 963-7.

Umičević Mirkov M, Cui J, Vermeulen SH, et al. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(8):1375-81.

Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:394–399.

Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52:582–591.

Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(7):2136-46.

Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan 13. pii: annrheumdis-2016-210770.

Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4):R127.

Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych W, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:905–908.

Van der Linden S, Valkenburg H A, et al. Evaluation of diagnostic criteria for Ankylosing Spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4):361.

Vastesaeger N, Van der Heijde D, Inman RD, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 973–981.

Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:511–1.

Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 674-680.

Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1756–65.

Wei JC, Hung KS, Hsu YW, et al. Genetic polymorphisms of stromal interaction molecule 1 associated with the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in GHLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *PLoS One* 2012; 7(12):e49698.

Willrich MA, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* 2015; 165 (2):270-82.

Woo JH, Lee HJ, Sung IH, et al. Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. *J Rheumatol* 2007; 34:1753–1759.

Yuan X, Waterworth D, Perry JR, et al. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes. *Am J Hum Genet* 2008; 83(4):520-8.

Zervou MI, Myrthianou E, Flouri I, et al. Lack of association of variants previously associated with anti-TNF medication response in rheumatoid arthritis patients: results from a homogeneous Greek population. *PLoS One* 2013; 8: e74375.

Zhao L, Fong Y, Granfors K, et al. Identification of cytokines that might enhance the promoter activity of HLA-B27. *J Rheumatol* 2008; 35:862–8.

Zinovieva E, Bourgain C, Kadi A, et al. Comprehensive linkage and association analyses identify haplotype, near to the TNFSF15 gene, significantly associated with spondyloarthritis. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000528.

Zwerina J, Hayer S, Redlich K, et al. Activation of p38 MAPK is a key step in tumor necrosis factor-mediated inflammatory bone destruction. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 463 – 72.

ANEXOS

VIII ANEXOS

Trabajos relacionados al tema esta tesis doctoral.

Artículo en revision

PREDICTIVE CLINICAL-GENETIC MODEL OF LONG TERM NON-RESPONSE TO TNF ALPHA INHIBITOR (TNFI) THERAPY IN SPONDYLOARTHRITIS (SPA).

Rheumatology International. 2017

Jessica Polo y La Borda², José Campos¹, Jesús Sanz¹, Juan Mulero¹, Alejandra Sánchez¹.

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda (Madrid).

²Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles (Madrid).

ABSTRACT

Medical or Research Professionals/Clinicians

Topic area: Clinical topics by disease

Topic: 21. Spondyloarthritis - clinical aspects (other than treatment)

Submission N°: EULAR17-3142

CLINICAL, BIOLOGICAL AND GENETIC FACTORS, PREDICTORS OF TREATMENT NONRESPONSE TO TNF INHIBITORS (TNFI), IN ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS) AND PSORIATIC ARTHRITIS (PSA).

J. Polo y La Borda¹, J. Campos¹, J. Sanz¹, J. Mulero¹, A. Sánchez¹

¹Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain.

ABSTRACT

FACTORES CLÍNICOS, BIOLÓGICOS Y GENÉTICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS INHIBIDORES DEL TNF- α (iTNF- α), EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) Y ARTRITIS PSORIÁSICA (APs).

Id Abstract:641

Tipo de Estudio: Investigación básica

Autor Principal: **Polo y La Borda J.^{1,2}**

Coautores: Sanz J¹, Mulero J¹, Sánchez A¹

¹Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda (Madrid).

²Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles (Madrid).

ABSTRACT

Medical or Research Professionals/Clinicians

Topic area: Basic and translational research

Topic: 7. Spondyloarthritis - etiology, pathogenesis and animal models

Submission N°: EULAR17-3832

ASSOCIATION OF SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING -3 (SOCS-3) EXPRESSION WITH INTERLEUKIN-23 RECEPTOR (IL-23R) SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPS) IN ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS).

M. A. Sánchez^{*1}, R. Villares², *J. Polo y La Borda*³, J. Campos³, J. M. Rodríguez-Frade², J. Sanz³, B. J. Robles Flores³, A. Royuela⁴, P. Lucas², M. Mellado⁵, J. Mulero³

¹Rheumatology, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda (Madrid), ²Immunology and Oncology Department, Centro Nacional de Biotecnología. CNIC, Madrid, ³Rheumatology, ⁴Clinical Biostatistics Unit, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, ⁵Immunology and Oncology Department, Centro Nacional de Biotecnología. CNIC, Majadahonda (Madrid), Spain.

ABSTRACT

Medical or Research Professionals/Clinicians

Topic area: Basic and translational research

Topic: 7. Spondyloarthritis - etiology, pathogenesis and animal models

Submission N°: EULAR17-1833

ANALYSIS OF IL-23R SIGNAL PATHWAY MRNA EXPRESSION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS) PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTHRITIS (PA).

M. A. Sánchez^{* 1}, R. Villares², *J. Polo y La Borda*³, J. Campos³, J. M. Rodríguez-Frade², J. Sanz³, B. J. Robles Flores³, A. Royuela⁴, P. Lucas², M. Mellado⁵, J. Mulero³

¹Rheumatology, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda (Madrid), ²Immunology and Oncology Department, Centro Nacional de Biotecnología. CNIC, Madrid, ³Rheumatology, ⁴Clinical Biostatistics Unit, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, ⁵Immunology and Oncology Department, Centro Nacional de Biotecnología. CNIC, Majadahonda (Madrid), Spain.

ABSTRACT

Medical or Research Professionals/Clinicians - Abstract Submission Genomics, genetics and epigenetics of rheumatic diseases

EULAR11-3308

CLINICAL-GENETIC CHARACTERISTICS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS) PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTHRITIS (PA) AT DISEASE ONSET

A. Sánchez¹, M. Szczypiorska², *J. Polo y La Borda*¹, N. Bartolomé², J. Sanz¹, J. Campos¹, E.

Collantes³, A. Martínez², D. Tejedor², M. Artieda², J. Mulero¹.

¹Rheumatology Unit, HOSPITAL PUERTA DE HIERRO, Majadahonda-MADRID, ²I+D, Progenika Biopharma, SA, Derio, Vizcaya, ³Rheumatology Unit, Hospital U. Reina Sofía, Córdoba, Spain.

ABSTRACT

256. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-GENÉTICAS DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) Y ARTRITIS PERIFÉRICA (AP) DE INICIO

A. Sanchez¹, M. Szczypiorska², *J. Polo y La Borda*¹, N. Bartolome², J. Sanz¹, J. Campos¹, E. Collantes³, A. Martinez², D. Tejedor², M. Artieda² y J. Mulero¹

¹Servicio de Reumatología. Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.

²Departamento I+D. Progenika Biopharma S.A. Derio. Vizcaya. ³Servicio de Reumatología. Hospital U. Reina Sofía. Córdoba.

COMUNICACIÓN ORAL. Comunicación 01. **PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL**

Características clínico-genéticas de pacientes con espondilitis anquilosante (EA) artritis periférica.

Polo y La Borda J, Sánchez MA, Otón T, Magallón B, Jiménez Palop M, Sanz J, Mulero J. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. C/Joaquín Rodrigo, 2.28222 Majadahonda (Madrid).

Rheumatology International

Predictive clinical-genetic model of long term non-response to TNF alpha inhibitor (TNFi) therapy in Spondyloarthritis (SpA).

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:		
Full Title:	Predictive clinical-genetic model of long term non-response to TNF alpha inhibitor (TNFi) therapy in Spondyloarthritis (SpA).	
Article Type:	Original Article	
Corresponding Author:	Alejandra Sánchez, Ph.D, Department of Rheumatology, IDIPHIM University Hospital Puerta de Hierro Research Institute (Majadahonda, Madrid, Spain) Majadahonda (Madrid), Madrid SPAIN	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Department of Rheumatology, IDIPHIM University Hospital Puerta de Hierro Research Institute (Majadahonda, Madrid, Spain)	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Jessica Polo y La Borda, M.D.	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Jessica Polo y La Borda, M.D. José Campos, M.D. Jesús Sanz, M.D. Juan Mulero, Ph.D., M.D. Alejandra Sánchez, Ph.D.	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) from Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) through the Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011 and co-founded by FEDER. (Project: PI11/00400)	Not applicable
Abstract:	<p>Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) are effective in controlling disease activity in spondyloarthritis. However in a proportion of patients these treatments are ineffective or lead to adverse events. Recently, alternative therapies, such as IL-17 or IL-23 inhibitors, have emerged in the treatment of these pathologies. This study aimed to determine clinical and genetic predictors of non-response to TNFi treatment in 118 Spondyloarthritis patients diagnosed according to ASAS criteria. From the literature, 45 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected that had previously been associated with TNFi treatment response in spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis and psoriasis. A clinical non-response was defined as a decrease of less than 50% of initial BASDAI in axial involvement, or a reduction of less than 1.2 of initial DAS28 CRP in patients with only peripheral involvement. Univariate and multivariate hazard ratios (HR) were determined using Cox proportional hazard models to analyze the potential prognostic factors affecting non-response to TNFi treatment. The clinical factors that significantly increased the non-response rate were: global VAS, CRP, BASDAI, BASFI, and the number of TNFi used. Only rs11591741 SNP showed an association with non-response. In the multivariate analysis, females had a non-response rate 4.46 times higher than males, each one-point increase in the BASFI index increased the non-response rate by 75%, and being a genotype GG vs. GC or CC carrier was associated with an almost four times greater non-response rate. Therefore we proposed to</p>	

	develop a clinical-genetic model to identify spondyloarthritis patients with a long-term non-response to TNFi therapy.
Suggested Reviewers:	Percival Sampaio-Barros Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina, Sao Paulo, Brazil pdsampaio Barros@uol.com.br
	Carlo Salvarani Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italy salvarani.carlo@asmn.re.it

TITLE PAGE

Title

Predictive clinical-genetic model of long-term non-response to TNF-alpha inhibitor (TNFi) therapy in Spondyloarthritis (SpA).

Authors

Jessica Polo y La Borda^{1,2}, Jose Campos¹, Jesús Sanz¹, Juan Mulero¹, Alejandra Sánchez¹

¹ Department of Rheumatology, IDIPHIM University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda Research Institute, (Majadahonda, 28222, Madrid, Spain).

² Department of Rheumatology, University Hospital Rey Juan Carlos, (Móstoles, 28933, Madrid, Spain).

Correspondence to: Dra. Alejandra Sánchez, Laboratory of Rheumatology, University Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, C/ Joaquín Rodrigo, 2, 28222 Majadahonda, Madrid, Spain. E-mail: malejandra_sanchez@yahoo.es. Telephone number: +34.911916813.

ABSTRACT

Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) are effective in controlling disease activity in spondyloarthritis. However in a proportion of patients these treatments are ineffective or lead to adverse events. Recently, alternative therapies, such as IL-17 or IL-23 inhibitors, have emerged in the treatment of these pathologies. This study aimed to determine clinical and genetic predictors of non-response to TNFi treatment in 118 Spondyloarthritis patients diagnosed according to ASAS criteria. From the literature, 41 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected that had previously been associated with TNFi treatment response in spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis and psoriasis. A clinical non-response was defined as a decrease of less than 50% of initial BASDAI in axial involvement, or a reduction of less than 1.2 of initial DAS28 CRP in patients with only peripheral involvement. Univariate and multivariate hazard ratios (HR) were determined using Cox proportional hazard models to analyze the potential prognostic factors affecting non-response to TNFi treatment. The clinical factors that significantly increased the non-response rate were: global VAS, CRP, BASDAI, BASFI, and the number of TNFi used. Only rs11591741 SNP showed an association with non-response. In the multivariate analysis, females had a non-response rate 4.46 times higher than males, each one-point increase in the BASFI index increased the non-response rate by 75%, and being a genotype GG vs. GC or CC carrier was associated with an almost four times greater non-response rate. Therefore we proposed to develop a clinical-genetic model to identify spondyloarthritis patients with a long-term non-response to TNFi therapy.

Keywords: Spondyloarthritis, anti-TNF treatment, single nucleotide polymorphisms, genetics.

INTRODUCTION

Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic inflammatory rheumatic processes. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria propose to classify SpA according to its main clinical manifestations; which are predominantly axial or predominantly peripheral, with or without psoriasis (Pso), inflammatory bowel disease (IBD) or previous associated infection [1]. Predominantly axial SpA is characterized by inflammation of the sacroiliac joints (SI) and spine. The term axial SpA (axSpA) includes patients with evident radiographic changes in the SI joints in accordance with modified New York criteria, also known as ankylosing spondylitis (rx-axSpA or AS), as well as patients who have no radiographic signs of structural damage but in whom magnetic resonance imaging (MRI) shows evidence of sacroiliitis and/or who are human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) positive, and also share other AS features, such as chronic back pain, arthritis and other extra-articular symptoms (non-radiographic axial SpA or nr-axSpA). Peripheral SpA includes patients with SpA characteristics whose clinical manifestations are mainly peripheral, such as arthritis, enthesitis or dactylitis. This subgroup encompass patients who may have been diagnosed as psoriatic arthritis (PsA), IBD-related arthritis or undifferentiated SpA (uSpA).

Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) have demonstrated effectiveness in disease control of different spondyloarthritis subgroups (AS, nr-axSpA and peripheral SpA) [2-4]. Despite this, a proportion of patients do not respond to these therapies, which involve a high economic cost, and may also expose these groups to possible adverse events [5, 6]. In addition, new biological therapies have recently appeared as therapeutic alternatives in the treatment of SpA, such as ustekinumab (an anti-IL12/23 antibody) and secukinumab (an anti-IL17 antibody) [7-9].

Over the last few years, data from various randomized controlled clinical trials (RCTs) and national registry cohorts have identified clinical, biological and genetic factors as potential predictors of response to TNFi treatment in patients with AS and PsA [10-13]. The most relevant reported predictors of response are: high baseline C-reactive protein (CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores, low baseline Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), younger age, short duration of disease, presence of peripheral arthritis, male

gender and HLA-B27 positivity [14-18]. In addition to HLA-B27, other genetic markers have also been analyzed, such as TNF- α gene polymorphisms and polymorphisms associated with response to TNFi in other inflammatory arthropathies [19]. However, most studies identified individual parameters for predicting short-term response which are not sufficiently robust, and some have even demonstrated contradictory results. There is currently a lack of prognostic factors that will allow a reliable long-term prediction of response to TNFi agents in the treatment of spondyloarthritis.

Consequently, the objective of our study was to develop a model composed of clinical and genetic variables to predict long-term non-response to TNFi treatment in routine clinical practice, a test which would offer potential bases for prospectively selecting those patients who would optimally respond to biological therapies.

PATIENTS AND METHODS

Study population

An analysis was made of 118 patients who fulfilled ASAS classification criteria for axial and peripheral SpA: 49 with rx-axSpA (AS) diagnosed according the modified New York criteria, 24 with nr-axSpA and 45 with peripheral SpA, who were already receiving or about to commence treatment with the following TNF- α inhibitors (TNFi): infliximab, adalimumab, etanercept or golimumab, with or without concomitant medication with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Data were collected prior to initiating TNFi and on the last scheduled follow-up visit to the University Hospital Puerta de Hierro Rheumatology Service between 2007 and 2014. The following demographic and clinical data were collected: age, gender, age at onset of symptoms, disease duration and smoking status; together with clinical manifestations: fatigue, morning stiffness, axial pain, enthesitis, peripheral arthritis, sacroiliitis, HLA-B27, uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease, as well as disease activity parameters: CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), the patient's global assessment of health (global VAS), BASDAI, BASFI and Disease Activity Score of 28 joints (DAS28 CRP). Baseline characteristics prior to TNFi treatment and data collected at the last scheduled follow-up visit are shown in Table 1. Clinical non-response was

defined as a decrease of less than 50% of initial BASDAI in patients with axial involvement, and a decrease of less than 1.2 in the final DAS28-CRP according to the European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria in patients with exclusively peripheral involvement [20, 21].

The study was approved by the Ethics Committee of University Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, Spain. Signed informed consent was obtained from each patient on inclusion in the study in accordance with the fundamental principles set out in the Declaration of Human Rights in Helsinki.

DNA isolation and genotyping

Genomic DNA was isolated from peripheral blood samples using the QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Inc.) according to the manufacturer's extraction protocol. A total of 41 SNPs distributed in 36 genes were selected that had previously been associated with TNFi treatment response in AS, PsA, Pso, rheumatoid arthritis (RA) and IBD (Supplementary Table 1). SNP genotyping was performed using the Sequenom MassARRAY iPLEX system (CEGEN, Santiago de Compostela). Samples with call rate <90 % were excluded and 112 samples were finally considered for genetic analysis. All SNPs met genotyping call rate >95%. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was tested by comparing the observed and expected genotype of frequencies using a χ^2 goodness-of-fit test. *P* values of less than 0.001 were considered statistically significant for HWE [22].

Statistical Analysis

Standardized descriptive parameters were estimated for the statistical analysis: quantitative variables were shown as mean and standard deviation (SD) or as median and interquartile range (IQR) for variables with an asymmetric distribution. Qualitative variables were presented as absolute frequency and percentage. The chi-square test was used to compare the TNFi switch rate between males and females.

Univariate and multivariate hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) were determined using Cox proportional hazard models to ascertain the potential

prognostic factors affecting non-response to TNFi treatment based on the patients' treatment time. The association of each SNP and each clinical variable with treatment duration was evaluated using Kaplan-Meier analysis. The following variables were included in the univariate analysis: age, gender, age at symptoms onset, disease duration, smoker status, fatigue, morning stiffness, axial pain, peripheral arthritis, enthesitis, sacroiliitis, HLA-B27, IBD, uveitis, psoriasis, ESR, CRP, BASDAI, BASFI, DAS28 CRP, global VAS, the number of TNFi and the allele and genotype frequencies of the 41 SNPs studied. Variables with a P -value ≤ 0.1 in the univariate analysis were included in the stepwise multivariate analysis. The discrimination capacity of the model was assessed using the Harrell's C-index with a value above 0.75 considered to indicate that the model had a good predictive capacity. No multiple testing correction methods were used. P -values ≤ 0.05 were considered statistically significant and values between $P > 0.05$ and $P \leq 0.1$ were considered as showing a trend toward significance. All statistical analyses were performed using SPSS 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Demographic and clinical information

A total of 118 patients (73 male/45 female), mean age 53 ± 11.2 years with a median disease duration of 15 years (IQR: 10-23) were included in the study. The mean age at onset of symptoms was 36 ± 12 years. Baseline ESR and CRP were (10mm/hr IQR: 5.0-27.0 and 2mg/L IQR: 0.0-9.0) respectively. Mean and SD of BASDAI, BASFI and DAS28 CRP were 6.0 ± 1.9 , 5.4 ± 2.5 and 3.0 ± 0.6 , respectively. The most frequent musculoskeletal clinical manifestations were axial pain (70.3%) followed by morning stiffness and peripheral arthritis with the same frequency (68.6%). Psoriasis was present in 64.4% of the study population and was the most frequent extra-articular manifestation. The TNFi most frequently used was adalimumab (42.4%). Concomitant DMARDs were administered in 27.6% of patients, with methotrexate being the most frequent (77.4%). Data are shown in Table 1.

When the results were evaluated after a median treatment duration of 62.9 months (IQR: 40.7-96.5), 79.7% of patients were responders with BASDAI, BASFI and DAS28 CRP mean values of 2.7 ± 2.2 , 4.2 ± 2.8 and 1.5 ± 0.6 , respectively. Data showed that 40.7% patients presented axial pain, 39.8% morning stiffness, and 39.0% manifested fatigue. The most frequent reason for TNFi withdrawal in the cohort was inefficacy, as indicated in Table 1.

When the response to treatment was analyzed taking into account the time until TNFi was withdrawn, or the length of follow-up in those patients who continued treatment, the cumulative probability of continuing treatment was observed to be 93.1% after the first year, 88.4% after two years, and 76.6% after five years (Figure 1).

The TNFi switch rate was significantly higher in females than in males (42.2% vs 24.7%; $P=0.046$).

Clinical variables associated with non-response to anti-TNF treatment

Association of the demographic and clinical variables with non-response data are shown in Table 2. Clinical factors that significantly increased the non-response rate were: global VAS (HR 1.47, 95% CI 1.20-1.80, $P<0.001$), CRP (HR 1.02, 95% CI 1.01-1.03, $P=0.003$), BASDAI (HR 1.80, 95% CI 1.29-2.52, $P=0.001$), BASFI (HR 1.52, 95% CI 1.20-1.93 $P=0.001$), and the number of TNFi used ($P<0.001$). There was a trend towards significance for female gender with a response rate 2.13 times lower than males ($P=0.065$). Furthermore, a relative trend in the duration of the disease was found in that the non-response rate reduced by 4% for each year of disease duration (HR 0.96, CI 0.91-1.01, $P=0.101$), in DAS28 CRP (HR 3.53, 95% CI 0.89-13.96, $P=0.072$) and in ESR (HR 0.97, 95% CI 0.94-1.01, $P=0.098$). There were no statistical differences in the other variables analyzed.

SNPs association with non-response to anti-TNF treatment

A univariate analysis of the SNP alleles studied was performed using a Cox proportional hazards model to assess whether any might have an association with non-

response. An association was found with non-response which reached statistical significance ($P \leq 0.05$) or demonstrated a trend towards statistical significance (P value between >0.05 and ≤ 0.1) in 5 out of the 41 SNPs analyzed. The significantly associated ($P \leq 0.05$) SNPs were: rs4240847 of the *MAPKAPK2* (Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase 2) gene (allele A, HR 1.63, 95% CI 1.08-2.44, $P=0.019$), rs11096957 of the *TLR-10* (Toll like receptor-10) gene (allele T, HR 1.49, 95% CI 1.10-2.04, $P=0.011$), and rs11541076 of the *IRAK-3* (Interleukin 1 Receptor Associated Kinase 3) gene (allele T, HR 1.47, 95% CI 1.00-2.17, $P=0.050$). Two SNPs showed a trend towards significance: rs11591741 of the *CHUK* (conserved-helix-loop-helix-ubiquitous-kinase) gene (allele G, HR 1.33, 95% CI 0.99-1.82, $P=0.057$) and rs4925648 of the *NLRP3* (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3) gene (allele C, HR 1.62, 95% CI 0.95-2.75, $P=0.075$). These results are shown in Table 3.

A similar analysis was then performed with the genotypes of the SNPs whose alleles had either reached a statistically significant level or showed a trend towards statistical significance in the previous analysis. Of the five SNPs associated with non-response, only the genotype distribution of *CHUK* gen (rs11591741) stood out in both dominant (GG+GC vs CC; HZ 8.33, 95% CI 1.16-50.0; $P=0.035$) and recessive (GG vs CG+CC; HZ 2.27, 95% CI 0.98-5.26; $P=0.055$) models. No significant differences were observed for any of the other four SNPs when the corresponding genotypes were analyzed. The results are shown in Table 3.

In the search for a predictive model of non-response to antiTNF therapy, a Cox multivariate regression analysis was performed that included all the clinical and genetic predictors that reached P values <0.1 in univariate analyses. The Kaplan-Meier analysis of each variable significantly associated with non-response is shown in figure 2. The results indicated that females had a non-response rate 4.46 times higher than males, each BASFI point increased the non-response rate by 75%, and carriers of the *CHUK* gene rs11591741 GG genotype presented a non-response risk rate 3.83 times greater than GC and CC genotype carriers. This model demonstrated good predictive capacity with a Harrell's C-index of 0.92 (Table 4).

DISCUSSION

The aim of this study was to search for clinical and genetic factors in a SpA patients sample taken from routine clinical practice associated with long-term non-response to TNFi therapy, and to develop a model predictive of clinical non-response which would be useful to identify patients who would most benefit from biological therapies.

Unlike most studies, which analyzed predictors of response to short-term treatments with TNFi in patients with AS or PsA separately, our objective was to analyze SpA patients as a single group to determine whether there were common clinical and genetic patterns that could influence long-term non-response to TNFi.

We found that the combination of the following variables: female gender, an elevated basal BASFI index and being a *CHUK* gene rs11591741 GG genotype carrier, adequately predicted long-term non-response in SpA patients.

We observed that the non-response to treatment rate in females was 4.46 times higher than males, similar to the findings of Lorenzin et al., 2015, which showed that female gender was a negative predictor of treatment response in AS patients [23]. On the other hand, female gender has been associated with worse responses to TNFi treatment and has also been suggested as a factor that can predict discontinuation of therapy in patients with AS and PsA [11,24-29]. It is currently unclear why males respond to TNFi therapy better than females, however, this is not the case with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or opiates, which could suggest the existence of an underlying biological mechanism. One possible explanation is that the specific symptoms reported in BASDAI by males are mediated by TNF- α to a greater extent than those reported by females [27]. Another possible hypothesis is the association with chronic pain disorder, or fibromyalgia, which would subjectively affect the perception of treatment efficacy in females and which would lead to poor adherence and therefore have a negative effect on therapy. This is based on the findings of lower CRP values and high subjective disease activity indexes as seen in female RA patients' assessment of pain (VAS pain score) compared to those reported by males [16,30].

In our cohort, it was also found that each point increase in BASFI increased the non-response rate by 75%. These findings agree with the study published by Vastesaeger et al., 2011, which included BASFI in its response prediction model for

patients with AS and showed that low BASFI levels are associated with a favorable response to TNFi treatment [18]. Our results are also in line with another study which indicated that high baseline BASFI scores are associated with worse responses in patients with AS [15]. In other words, various studies have shown low BASFI indexes to be predictors of attaining BASDAI 50, ASAS 20 and ASAS partial remission (ASAS PR) responses [14,31,32], as well as a predictor of accomplishing minimal disease activity (MDA) in patients with PsA [33]. One possible explanation for this association could be that worse functional status is, at least in part, more associated to established disease [34]. In relation to this, it has been reported that syndesmophyte formation (ossification of the vertebral entheses), which appears in long-term disease, are associated with poor responses [35]. On the other hand, it has been shown that younger patients with short duration of disease and high functional status would benefit more from TNFi treatment because these patients present more acute inflammation but less irreversible structural damage has occurred [14]. However, it has also been reported that TNFi are effective in controlling disease activity in advanced AS [36].

Our study examined 41 SNPs that had previously been related with response to TNFi treatment. Five polymorphisms showed statistically significant or trend association with non-response in the allelic analysis, but when the genotypes were analyzed, only the rs11591741 SNP belonging to the *CHUK* gene displayed a significant association with non-response to TNFi treatment. The *CHUK* gene encodes a ubiquitously expressed serine threonine-protein kinase (I κ B kinase CHUK) that leads to phosphorylation and degradation of NF κ B inhibitors (I κ Bs), resulting in NF κ B activation that modulates the NF κ B-transcription-factor-dependent activation of several genes, among which is the TNF gene [37]. This SNP was selected as it had previously been associated with a smaller reduction in DAS28 response to etanercept in RA patients who were allele C carriers [38]. Another study confirmed the previously described results associating the minor allele C with less improvement (lower DAS28 reduction), although no association was found with EULAR response [39]. Recently, Sode et al., found a trend ($P=0.11$) towards smaller changes in DAS28 among carriers of variant C allele of *CHUK* rs11591741, however, a meta-analysis, which included and jointly analyzed the patients from these three studies, confirmed that variant alleles of *CHUK* gene rs11591741 SNPs were associated with a negative response to TNFi

treatment [40]. On the other hand, there are results that did not replicate this association [41]. All these studies differed with respect to the duration of treatment until the evaluation of response together with the TNF inhibitors used.

The results of our study demonstrated an association in that allele G carriers were linked to a higher probability of long-term non-response. Nevertheless, our cohort differed with respect to the pathology studied as well as the methodology used to analyze data. In our study, the risk rate (Hazard ratios) was evaluated taking into account the time effect given that the cohort analyzed presented a median treatment duration of 62.9 months.

One of the limitations of the present study is its small sample size, and another is the lack of an independent cohort to validate the genetic results. It is also important to note that these results would need to be corrected for multiple comparisons. Nevertheless, we are currently selecting another cohort of patients from the Spanish Registry of patients with SpA, REGISPONSER [42], with the aim of attempting to replicate the association of *CHUK* gene polymorphism with non-response to TNFi treatment.

Furthermore, we found that the CRP, global VAS, BASDAI and the number of TNFi used were significantly associated with non-response. In the literature it has been reported that a high baseline global VAS score is a negative predictor of treatment response in patients with AS [23], although other studies have found no such relationship [33]. Data from national registries have shown that patients who switched to a second and third TNFi had worse response rates than those who used only one drug [43, 44]. The majority of studies have stated that high baseline CRP and BASDAI are predictors of favorable response to treatment with TNFi in patients with AS [34], and elevated CRP when treatment is initiated has also been described as a predictor of achieving a response in patients with PsA [45]. Nevertheless, elevated baseline BASDAI values have also been suggested as a possible prediction of discontinuing therapy with these agents in AS patients [23]. Despite the initial results obtained in the univariate analysis, neither the CRP, global VAS, BASDAI nor the number of TNFi used were significantly associated with non-response to TNFi treatment in the multivariate analysis performed.

In summary, this study shows that female gender, elevated baseline BASFI values and the *CHUK* gene rs11591741 (GG) SNP, are good predictors of a long-term non-response to TNFi treatment in patients with spondyloarthritis.

The identification of predictors of non-response could assist decision making to be able to choose an alternative therapy in patients with SpA, it would also help to improve the risk/benefit ratio in patients who are candidates for initiating treatment with TNFi. Nevertheless, these results require validation in independent spondyloarthritis cohorts of greater size.

Acknowledgments

This work have been supported by Fondo de Investigaciones Sanitarias (Project: PI11/00400) from Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) through the Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011 and co-funded by FEDER. The genotyping service was carried out at CEGEN-PRB2-ISCIII; it is supported by grant PT13/0001, ISCIII-SGEFI / FEDER FIS. We are grateful to all the patients who have participated in this study.

The authors also wish to thank Martin Hadley-Adams for assisting with the English language and preparation of the manuscript.

REFERENCES

- [1]. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. (2011). Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70: 25–31
- [2]. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et al. ATLAS Study Group. (2006). Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ArthritisRheum* 54(7):2136-46.
- [3]. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J et al. (2008). Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results

of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 58:1981–91.

[4]. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et al. (2005). Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double –blind randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52(10):3279-89.

[5]. Baraliakos X, Koenig AS, Jones H et al. (2015). Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol* 42:1418-26.

[6]. Gérard-Benoist S, Leux C, Le Goff B et al. (2012). Frequency of hospitalization and severe events in 497 spondylarthritis patients treated with anti-TNF drugs : comparisons with 423 RA patients. *Joint Bone Spine* 79(2):204-5.

[7]. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB et al. (2016). Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis* 75(11):1984-1988.

[8]. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al. (2016). Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209730.

[9]. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al; FUTURE 1 Study Group (2015). Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 373(14):1329-39.

[10]. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P et al. (2009). Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 36:801–8

[11]. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L et al. (2011). Treatment Response, Drug Survival, and Predictors Thereof in 764 Patients With Psoriatic Arthritis Treated With Anti–Tumor Necrosis Factor α Therapy. Results from the Nationwide Danish DANBIO Registry. *Arthritis & Rheumatism* 63 (2) 382–390.

- [12]. Reveille JD. (2015). Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 34(6):1009-18.
- [13]. Generali E, Scirè CA, Favalli EG et al. (2016). Biomarkers in psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Expert Rev Clin Immunol* 12(6):651-60.
- [14]. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J et al. (2004). Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 63:665–70.
- [15]. Lord PA, Farragher TM, Lunt M et al. (2010). Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 49:563–570.
- [16]. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M et al. (2010). Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of antitumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 62:1362–1369.
- [17]. Baraliakos X, Listing J, Fritz C et al. (2011). Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years-early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)* 50:1690-9.
- [18]. Vastesaeger N, Van der Heijde D, Inman RD et al. (2011). Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 70: 973–981.
- [19]. Schiotis R, Sánchez A, Escudero A et al. (2014). Candidate's single- nucleotide polymorphism predictors of treatment nonresponse to the first anti- TNF inhibitor in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 34(6):793-801.
- [20]. Braun J, Davis J, Dougados M et al ASAS Working Group. (2006). First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65(3):316-20.
- [21]. Fransen J, Antoni C, Mease PJ et al. (2006). Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from

randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 65:1373–8.

[22]. Balding DJ (2006) A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat Rev Genet* 7:781–791

[23]. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P et al. (2015). Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskeletal Disorders* 16:166.

[24]. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K et al. (2008). The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 9(2):234-40.

[25]. Glintborg B, Ostergaard M, Steen Krogh N et al. (2010). Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 69:2002–2008.

[26]. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S et al. (2014). Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 53:875-881.

[27]. Mandal J, Ward M, Weisman M et al. (2015). Gender Differences in Ankylosing Spondylitis: Men Derive Greater Benefit from Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 67 Suppl 10:1-4046. doi: 10.1002/art.39448.

[28]. Arends S, Brouwer E, Van der Veer E et al. (2011). Baseline predictors of response and discontinuation of TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 13:R94.

[29]. Iannone F, Lopriore S, Bucci R et al. (2015). Two-year survival rates of anti-TNF- α therapy in psoriatic arthritis (PsA) patients with either polyarticular or oligoarticular PsA. *Scand J Rheumatol* 44(3):192-9.

- [30]. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A et al. (2008). Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* (Oxford) 47:495–9.
- [31]. Davis JC, Van der Heijde D, Dougados M et al. (2005). Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol* 32:1751–4.
- [32]. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P et al. (2008). Predictors of good clinical response (BASDAI 50 or ASAS partial remission) in 1,250 patients treated with adalimumab (humira (R)) for active ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 26:744. 52.
- [33]. Lervolino S, Nicola M, Di Minno D et al. (2012). Predictors of Early Minimal Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Blockers *J Rheumatol* 39(3):568-73.
- [34]. Maneiro JR, Souto A, Salgado E et al. (2015). Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 18; 1(1).
- [35]. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M et al. (2012). Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 71(5):700-6.
- [36]. Coates LC, Marzo-Ortega H, Bennett AN et al. (2010). Anti-TNF Therapy in Ankylosing Spondylitis: Insights for the Clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2(1):37-43.
- [37]. O'Neill LA, Bowie AG. (2007). The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 7:353–64.
- [38]. Potter C, Cordell HJ, Barton A et al. (2010). Association between anti-tumour necrosis factor treatment response and genetic variants within the TLR and NF κ B signalling pathways. *Ann Rheum Dis* 69(7):1315-20.

- [39]. Ferreiro-Iglesias A, Montes A, Perez-Pampin E et al. (2015). Replication of PTPRC as genetic biomarker of response to TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J* 16: 137–140.
- [40]. Sode J, Vogel U, Bank S et al. (2016). Confirmation of an IRAK3 polymorphism as a genetic marker predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. doi: 10.1038/tpj.2016.66.
- [41]. Zervou MI, Myrthianou E, Flouri I et al. (2013). Lack of association of variants previously associated with anti-TNF medication response in rheumatoid arthritis patients: results from a homogeneous Greek population. *PLoSOne* 8: e74375
- [42]. Miranda M, Font P, Muñoz G y col. (2008). Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartritis (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2.367 pacientes españoles incluidos. *Reumatol Clin* 4 Supl E4:48-55.
- [43]. Glinborg B, Ostergaard M, Steen Krogh N et al. (2013). Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 72:1149–1155.
- [44]. Fagerli K, Lie E, Van der Heijde D. (2013). Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 72: 1840–1844.
- [45]. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P et al. (2010). Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis* 69:394–399.

Table 1. Demographic and clinical characteristics at baseline and after a median treatment duration of 62.9 months.

	Baseline	Results at the end of follow-up
SpA n° (%)		
rx-axSpA	49 (41.5)	
nr-axSpA	24 (20.3)	
Peripheral SpA	45 (38.1)	
Demographic variables		
Female n° (%)	45 (38.1)	
Age, mean (SD), years	53 (11.2)	
Age at onset of symptoms, mean (SD), years	36 (12.0)	
Disease duration, median (IQR), years	15 (10-23)	
Current smoker n° (%)	30 (25.4)	
Musculoskeletal manifestations n° (%)		
Fatigue	71 (60.2)	46 (39.0)
Morning stiffness	81 (68.6)	47 (39.8)
Axial pain	83 (70.3)	48 (40.7)
Peripheral arthritis	81 (68.6)	22 (18.6)
Enthesitis	75 (63.6)	42 (35.6)
Sacroiliitis	75 (63.6)	
Extra-skeletal manifestations n° (%)		
IBD	12 (10.2)	
Uveitis	17 (14.4)	
Psoriasis	76 (64.4)	
HLA B27	41 (36.3)	
Activity measurements		
ESR mm/hr (0-20), median (IQR)	10.0 (5.0-27.0)	8.0 (5.0-10)
CRP mg/l (0-10), median (IQR)	2.0 (0.0-9.0)	1.1 (0.2-3.0)
VAS global (0-10), mean (SD)	6 (2)	3.3 (3.0)
BASDAI (0-10), mean (SD)	6.0 (1.9)	2.7 (2.2)
BASFI (0-10), mean (SD)	5.4 (2.5)	4.2 (2.8)
DAS28 CPR, mean (SD)	3.0 (0.6)	1.5 (0.6)
TNFi used n° (%)		
Adalimumab	50 (42.4)	
Etanercept	48 (49.7)	
Golimumab	9 (7.6)	
Infliximab	11 (9.3)	
TNFi number used n° (%)		
First	81 (68.6)	
Second	29 (24.6)	
Third	8 (6.8)	
Reasons for drug discontinuation n° (%)		
Lack of efficacy	36 (22.20%)	
Adverse events	13 (9.80%)	
Concomitant use of DMARDs		
Leflunomide	32 (27.6)	
Methotrexate	3 (9.7)	
Methotrexate	24 (77.4)	
Sulfasalazine	4 (12.9)	

rx-axSpA: radiographic axial SpA; nr-axSpA: non-radiographic axial SpA; IBD: inflammatory bowel disease; IQR: interquartile range; SD: Standard deviation; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; VAS: Visual Analogue Scale; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DAS28: Disease Activity Score in 28 joints.

Table 2. Univariate analysis of the clinical factors associated with non-response

	HR (95% CI)	P value
Gender (Female/male)	2.13 (0.95-4.76)	0.065
Disease duration (years)	0.96 (0.91-1.01)	0.101
ESR (mm/h)	0.97 (0.94-1.01)	0.098
CRP (mg/l)*	1.02 (1.01-1.03)	0.003
VAS global (0-10)*	1.47 (1.20-1.80)	0.000
BASDAI baseline*	1.80 (1.29-2.52)	0.001
BASFI baseline*	1.52 (1.20-1.93)	0.001
DAS28 CRP baseline	3.53 (0.89-13.96)	0.072
N° TNFi*		0.000
First	Reference	
Second	6.42 (2.63-15.69)	0.000
Third	15.85 (4.47-56.22)	0.000

ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; VAS: Visual Analogue Scale; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DAS28: Disease Activity Score in 28 joints; HR>1 indicates a risk of non-response; HR<1 confers protection against non-response *Statistically significant.

Table 3. Associations of genetic polymorphisms with the risk of non-response to TNFi treatment

SNP	Allele/Genotype	Univariate HR (95% CI)	P value
rs11096957 (T/G) H-W eq. $P=0.727$	T vs.G	1.49 (1.1-2.04)	0.011
	TT	Ref.	
	TG	0.75 (0.28 -2.01)	0.560
	GG	1.01 (0.35 -2.92)	0.988
	GG+GT vs. TT	1,35 (0.58 - 3.12)	0.485
	GG vs GT+TT	1.20 (0.49 – 2.96)	0.684
rs11541076 (T/A) H-W eq. $P=0.183$	T vs. A	1.47 (1.00 -2.17)	0.05
	AA	Ref.	
	AT	0.55 (0.16 – 1.87)	0.338
	TT	0.83 (0.11 – 6.27)	0.859
	TT+AT vs AA	0.60 (0.20- 1.77)	0.357
	TT vs AT+AA	0.93 (0.12 – 6.94)	0.942
rs11591741 (G/C) H-W eq. $P=0.474$	G vs. C	1.33 (0.99 -1.82)	0.057
	GG	Ref.	
	GC	1.36 (0.57 - 3.26)	0.489
	CC	0.14 (0.02 – 1.11)	0.063
	CC+CG vs. GG	0.44 (0.19 -1.02)	0.055
	CC vs. CG+GG	0.12 (0.02 -0.86)	0.035
rs4240847 (A/C) H-W eq. $P=0.609$	A vs. C	1.63 (1.08 – 2.44)	0.019
	AA	Ref.	
	AC	0.72 (0.28 – 1.83)	0.484
	CC	0.00	0.980
	CC+CA vs. AA	0.66 (0.26 -1.6)	0.378
	CC vs. CA+AA	0.05 (0.00 – 2226.28)	0.578
rs4925648 (C/T) H-W eq. $P=0.206$	C vs. T	1.62 (0.95 -2.75)	0.075
	CT vs CC	2.22 (0.96 – 5.16)	0.063

CI=Confidence interval. HZ=Hazard ratio; H-W eq.=Hardy-Weinberg equilibrium.
HR>1 indicates a risk of non-response; HR<1 confers protection against non-response.

Table 4. Variables which significantly predicted non-response to TNFi treatment in the multivariate Cox proportional hazards model

Variable	HR (95% CI)	<i>P</i> -value
Gender (Female/Male)	4.46 (1.49, 13.35)	0.007
Baseline BASFI	1.75 (1.31, 2.35)	0.000
rs11591741 (GG/CG + CC)	3.83 (1.21, 12.12)	0.022

HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval; Discriminatory capacity of the model, Harrell Index C 0.92.

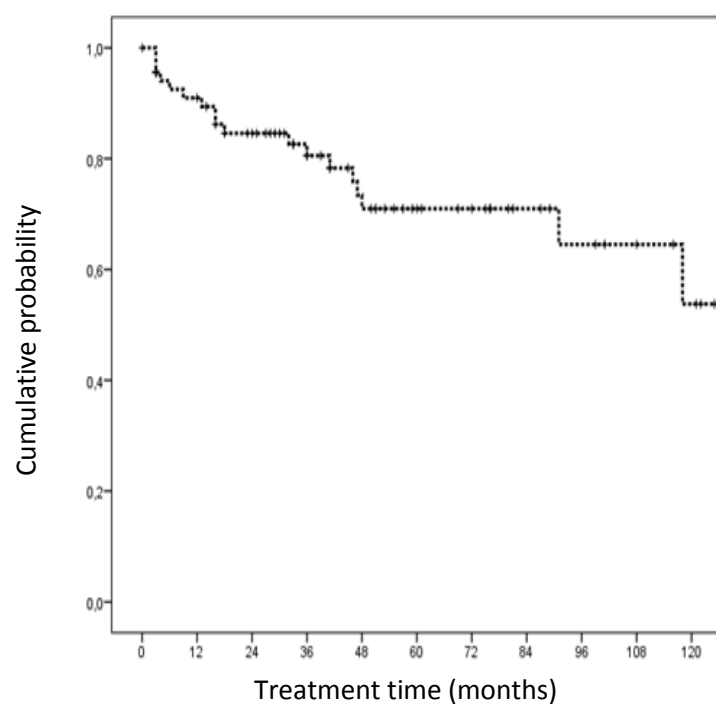


Figure 1. Survival of the TNF- α inhibitor. 93.1% at one year (SE 2.4, n = 106), 88.4% at two years (SE 3.0, n = 90) and 76.6% at 5 years (SE 4.6, n = 38). SE: Standard error.

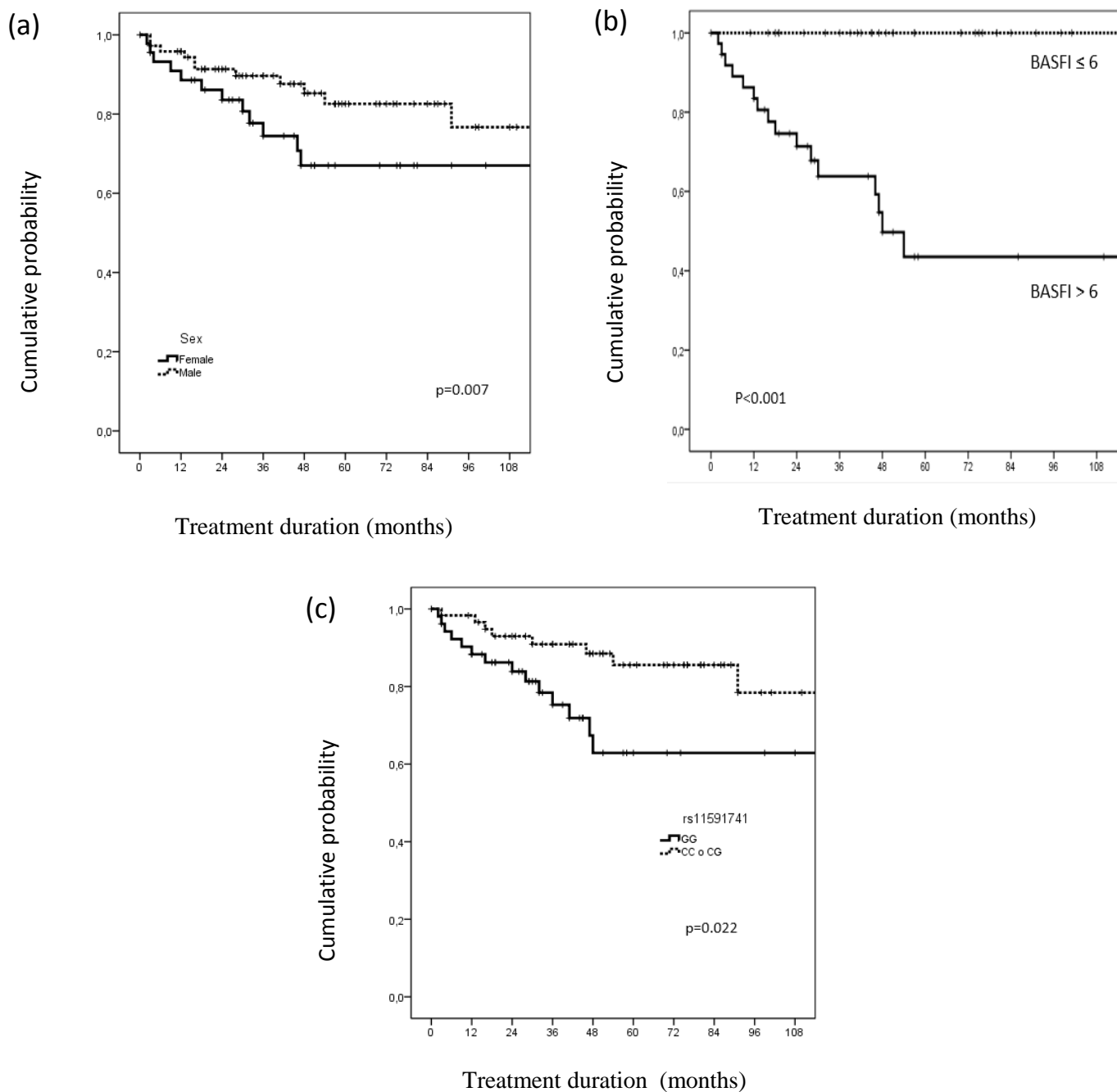


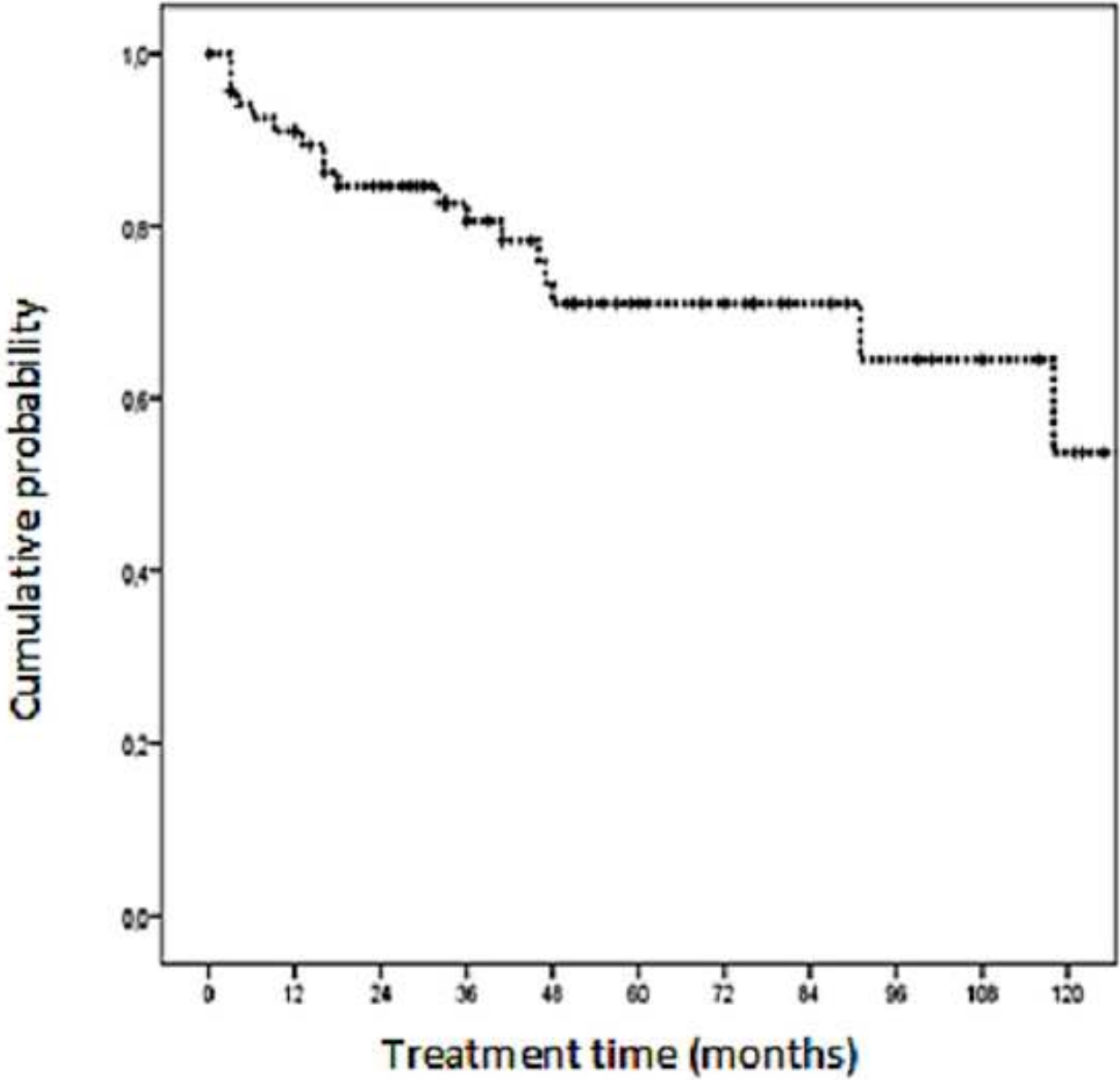
Figure 2. Kaplan-Meier estimates of the TNFi response treatment rate in our study population according: (A). gender, (B). BASFI median value and (C). rs11591741 polymorphism of the *CHUK* gene.

Supplementary Table 1. List of 41 SNPs associated with TNFi treatment response in various pathologies selected from the literature.

SNP	Gene	Description	Associated Disease	Reference
rs10919563	PTPRC	Protein tyrosine phosphatase, receptor type C	RA	(Cui et al., Arthritis Rheum. 2010;62(7):1849-61)
rs10403848	CARD8	Caspase recruitment domain family member 8	RA	(Mathews et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1202-10.
rs1061622	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B	AS	(Schiotis et al., Rheumatol Int;201434(6):793-801)
rs10865035	AFF3	AF4/FMR2 family member 3	RA	(Tan et al., Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1029-35)
rs10925026	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3	RA	(Mathews et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1202-10.
rs11096957	TLR-10	Toll-like receptor 10	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs11541076	IRAK-3	Interleukin-1 receptor associated kinase 3	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs11591741	CHUK	Conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs11656130	MAP2K6	Mitogen-activated protein kinase kinase 6	RA	(Coulthard et al., Ann Rheum Dis. 2011 70(1):98-103)
rs11986055	IKBKB	Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs1286076	RPS6KA5	Ribosomal protein S6 kinase A5	RA	(Coulthard et al., Ann Rheum Dis. 2011 70(1):98-103)
rs1568885	LOC107986770	Uncharacterized LOC107986770 (ncRNA)	RA	(Umičević Mirkov et al., Ann Rheum Dis. 2013;72(8):1375-81)
rs1800795	IL-6	Interleukin-6	RA	(Dávila-Fajardo et al., Pharmacogenet Genomics. 2014 Jan;24(1):1-5.)
rs1800871	IL-10	Interleukin-10	RA	(Bartelds et al., Arthritis Rheum. 2009;60(8):2541-2542)
rs1800896	IL10	Interleukin-10	AS	(Schiotis et al., Rheumatol Int;201434(6):793-801)
rs1813443	C18orf63	Chromosome 18 open reading frame 63	RA	(Umičević Mirkov et al., Ann Rheum Dis. 2013;72(8):1375-81)
rs20575	TRAILR1	TNF receptor superfamily member 10A	RA	(Morales-Lara et al., Joint Bone Spine;2012 79(6):591-6)
rs2206593	PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs2230926	TNFAIP3	TNF alpha induced protein 3	Pso	(Tejasvi et al., J Invest Dermatol. 2012;132(3 Pt 1):593-600)
rs2289318	TLR2	Toll-like receptor 2	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs3136645	NFκBIB	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor, beta	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)

SNP	Gene	Description	Associated Disease	Reference
rs3397	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B	IBD	(Matsukura et al., Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27(9):765-70)
rs3740691	ARFGAP2	ADP ribosylation factor GTPase activating protein 2	AS	(Schiotis et al., Rheumatol Int;201434(6):793-801)
rs3750994	STIM1	Stromal interaction molecule 1	AS	(Wei et al., PLoS One 2012; 7(12):e49698)
rs3794271	PD3A-SLCO1C1	Solute carrier organic anion transporter family member 1C1	PsA	(Juliá et al., Pharmacogenomics 2014;15:1763-1769)
rs396991	FCGR3A	Fc fragment of IgG receptor IIIa	PsA, AS, Pso, IBD	(Morales-Lara et al., Scand J Rheumatol. 2010;39(6):518-20) (Juliá et al., Pharmacogenomics 2014;15:1763-1769)(Moroi et al. Immunogenetics. 2013;65(4):265-71)
rs4240847	MAPKAP2	Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2	RA	(Coulthard et al., Ann Rheum Dis. 2011 70(1):98-103)
rs4411591	LOC100130480	Uncharacterized LOC100130480	RA	(Umičević Mirkov et al., Ann Rheum Dis. 2013;72(8):1375-81)
rs4925648	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3	RA	(Mathews et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1202-10.
rs4925659	NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3	RA	(Mathews et al., Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):1202-10.
rs610604	TNFAIP3	TNF alpha induced protein 3	Pso	(Tejasvi et al., J Invest Dermatol. 2012;132(3 Pt 1):593-600)
rs6427528	3'UTR CD84	3' untranslated region of differentiation cluster 84	AR	(Cui et al., PLoS Genet. 2013;9(3):e1003394)
rs755622	MIF	Macrophage migration inhibitory factor	AS	(Schiotis et al., Rheumatol Int;201434(6):793-801)
rs736110	FASLG	Fas ligand	IBD	(Steenholdt et al., Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36(7):650-9)
rs763361	CD226	Cluster of Differentiation 226	RA	(Tan et al., Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1029-35)
rs767455	TNFR1A	Tumor Necrosis Factor receptor 1A	RA/PsA	(Morales-Lara et al., Scand J Rheumatol. 2010;39(6):518-20)
rs7744	MyD88	Myeloid differentiation primary response gene 88	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs916344	MAPK14	Mitogen-activated protein kinase 14	RA	Coulthard et al., Ann Rheum Dis. 2011 70(1):98-103)
rs917997	IL18RAP	Interleukin 18 receptor accessory protein	AS	(Schiotis et al., Rheumatol Int;201434(6):793-801)
rs9403	NFkBIB	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor, beta	RA	(Potter et al., Ann Rheum Dis 2010;69(7):1315-20)
rs976881	TNFRSF1B	TNF receptor superfamily member 1B	IBD	(Steenholdt et al., Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36(7):650-9)

SNP: Single Nucleotide Polymorphism. AS: Ankylosing Spondylitis; PsA: Psoriatic Arthritis; RA: Rheumatoid Arthritis; Pso: Psoriasis; IBD: Inflammatory Bowel Disease.



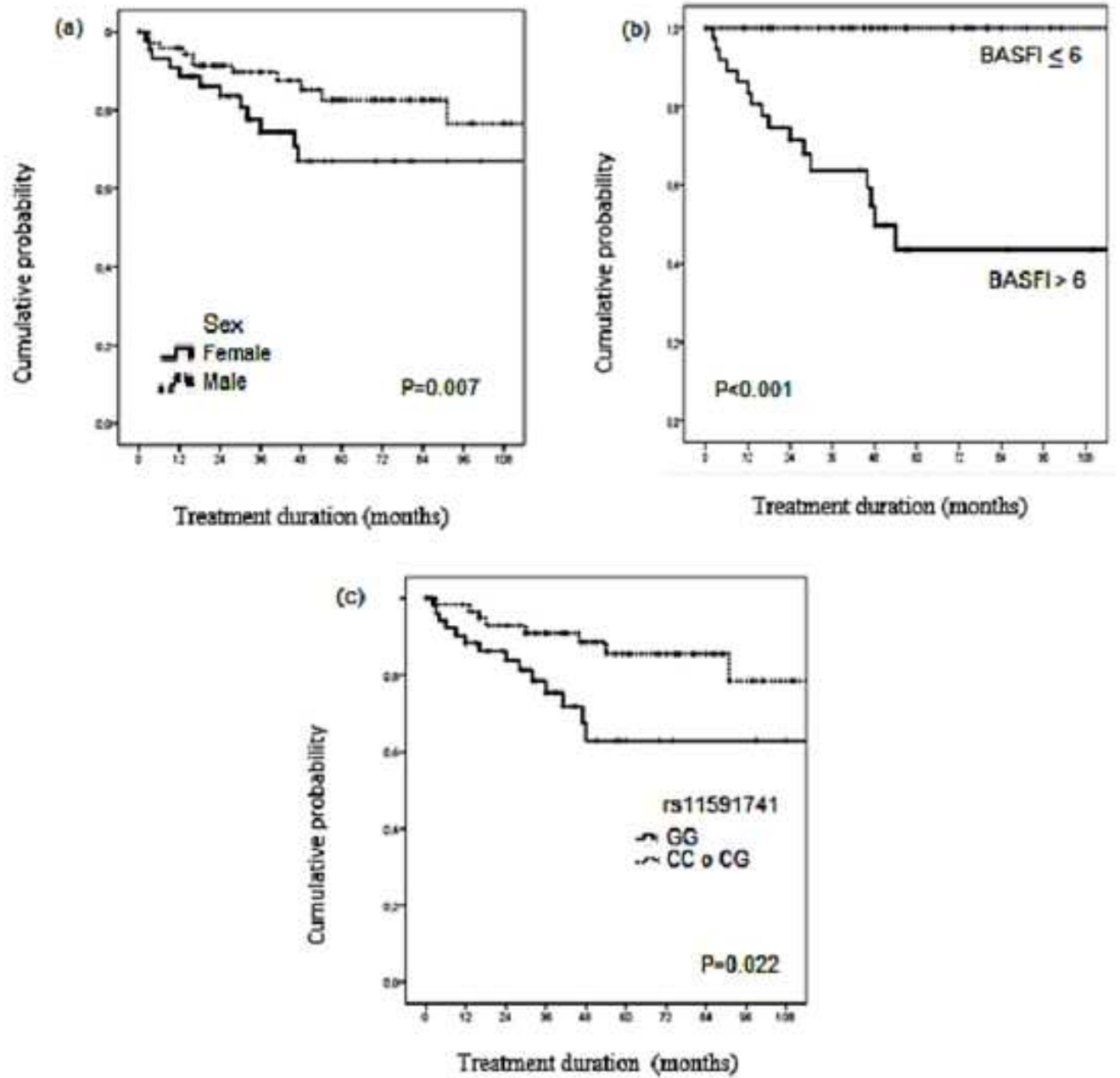


Table 1. Demographic and clinical characteristics at baseline and after a median treatment duration of 62.9 months.

	Baseline	Results at the end of follow-up
SpA n° (%)		
rx-axSpA	49 (41.5)	
nr-axSpA	24 (20.3)	
Peripheral SpA	45 (38.1)	
Demographic variables		
Female n° (%)	45 (38.1)	
Age, mean (SD), years	53 (11.2)	
Age at onset of symptoms, mean (SD), years	36 (12.0)	
Disease duration, median (IQR), years	15 (10-23)	
Current smoker n° (%)	30 (25.4)	
Musculoskeletal manifestations n° (%)		
Fatigue	71 (60.2)	46 (39.0)
Morning stiffness	81 (68.6)	47 (39.8)
Axial pain	83 (70.3)	48 (40.7)
Peripheral arthritis	81 (68.6)	22 (18.6)
Enthesitis	75 (63.6)	42 (35.6)
Sacroiliitis	75 (63.6)	
Extra-skeletal manifestations n° (%)		
IBD	12 (10.2)	
Uveitis	17 (14.4)	
Psoriasis	76 (64.4)	
HLA B27	41 (36.3)	
Activity measurements		
ESR mm/hr (0-20), median (IQR)	10.0 (5.0-27.0)	8.0 (5.0-10)
CRP mg/l (0-10), median (IQR)	2.0 (0.0-9.0)	1.1 (0.2-3.0)
VAS global (0-10), mean (SD)	6 (2)	3.3 (3.0)
BASDAI (0-10), mean (SD)	6.0 (1.9)	2.7 (2.2)
BASFI (0-10), mean (SD)	5.4 (2.5)	4.2 (2.8)
DAS28 CPR, mean (SD)	3.0 (0.6)	1.5 (0.6)
TNFi used n° (%)		
Adalimumab	50 (42.4)	
Etanercept	48 (49.7)	
Golimumab	9 (7.6)	
Infliximab	11 (9.3)	
TNFi number used n° (%)		
First	81 (68.6)	
Second	29 (24.6)	
Third	8 (6.8)	
Reasons for drug discontinuation n° (%)		
Lack of efficacy	36 (22.20%)	
Adverse events	13 (9.80%)	
Concomitant use of DMARDs		
Leflunomide	32 (27.6)	
Methotrexate	3 (9.7)	
Sulfasalazine	24 (77.4)	
	4 (12.9)	

rx-axSpA: radiographic axial SpA; nr-axSpA: non-radiographic axial SpA; IBD: inflammatory bowel disease; IQR: interquartile range; SD: Standard deviation; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; VAS: Visual Analogue Scale; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DAS28: Disease Activity Score in 28 joints.

Table 2. Univariate analysis of the clinical factors associated with non-response

	HR (95% CI)	P value
Gender (Female/male)	2.13 (0.95-4.76)	0.065
Disease duration (years)	0.96 (0.91-1.01)	0.101
ESR (mm/h)	0.97 (0.94-1.01)	0.098
CRP (mg/l)*	1.02 (1.01-1.03)	0.003
VAS global (0-10)*	1.47 (1.20-1.80)	0.000
BASDAI baseline*	1.80 (1.29-2.52)	0.001
BASFI baseline*	1.52 (1.20-1.93)	0.001
DAS28 CRP baseline	3.53 (0.89-13.96)	0.072
N° TNFi*		0.000
First	Reference	
Second	6.42 (2.63-15.69)	0.000
Third	15.85 (4.47-56.22)	0.000

ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; VAS: Visual Analogue Scale; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DAS28: Disease Activity Score in 28 joints; HR>1 indicates a risk of non-response; HR<1 confers protection against non-response *Statistically significant.

Table 3. Associations of genetic polymorphisms with the risk of non-response to TNFi treatment

SNP	Allele/Genotype	Univariate HR (95% CI)	P value
rs11096957 (T/G) H-W eq. $P=0.727$	T vs.G	1.49 (1.1-2.04)	0.011
	TT	Ref.	
	TG	0.75 (0.28 -2.01)	0.560
	GG	1.01 (0.35 -2.92)	0.988
	GG+GT vs. TT	1,35 (0.58 - 3.12)	0.485
	GG vs GT+TT	1.20 (0.49 – 2.96)	0.684
rs11541076 (T/A) H-W eq. $P=0.183$	T vs. A	1.47 (1.00 -2.17)	0.05
	AA	Ref.	
	AT	0.55 (0.16 – 1.87)	0.338
	TT	0.83 (0.11 – 6.27)	0.859
	TT+AT vs AA	0.60 (0.20- 1.77)	0.357
	TT vs AT+AA	0.93 (0.12 – 6.94)	0.942
rs11591741 (G/C) H-W eq. $P=0.474$	G vs. C	1.33 (0.99 -1.82)	0.057
	GG	Ref.	
	GC	1.36 (0.57 - 3.26)	0.489
	CC	0.14 (0.02 – 1.11)	0.063
	CC+CG vs. GG	0.44 (0.19 -1.02)	0.055
	CC vs. CG+GG	0.12 (0.02 -0.86)	0.035
rs4240847 (A/C) H-W eq. $P=0.609$	A vs. C	1.63 (1.08 – 2.44)	0.019
	AA	Ref.	
	AC	0.72 (0.28 – 1.83)	0.484
	CC	0.00	0.980
	CC+CA vs. AA	0.66 (0.26 -1.6)	0.378
	CC vs. CA+AA	0.05 (0.00 – 2226.28)	0.578
rs4925648 (C/T) H-W eq. $P=0.206$	C vs. T	1.62 (0.95 -2.75)	0.075
	CT vs CC	2.22 (0.96 – 5.16)	0.063

CI=Confidence interval. HZ=Hazard ratio; H-W eq.=Hardy-Weinberg equilibrium.
 HR>1 indicates a risk of non-response; HR<1 confers protection against non-response.

Table 4. Variables which significantly predicted non-response to TNFi treatment in the multivariate Cox proportional hazards model

Variable	HR (95% CI)	<i>P</i> -value
Gender (Female/Male)	4.46 (1.49, 13.35)	0.007
Baseline BASFI	1.75 (1.31, 2.35)	0.000
rs11591741 (GG/CG + CC)	3.83 (1.21, 12.12)	0.022

HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval; Discriminatory capacity of the model, Harrell Index C 0.92.

Medical or Research Professionals/Clinicians

Topic area: Clinical topics by disease

Topic: 21. Spondyloarthritis - clinical aspects (other than treatment)

Submission N°: EULAR17-3142

CLINICAL, BIOLOGICAL AND GENETIC FACTORS, PREDICTORS OF TREATMENT NONRESPONSE TO TNF INHIBITORS (TNFi), IN ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS) AND PSORIATIC ARTHRITIS (PSA).

J. Polo y La Borda*¹, J. Campos¹, J. Sanz¹, J. Mulero¹, A. Sánchez¹

¹Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain

My abstract has been or will be presented at a scientific meeting during a 12 months period prior to EULAR 2017: No
Is the first author applying for a travel bursary and/or an award for undergraduate medical students?: No

Background: TNF inhibitors (TNFi), are effective in controlling the activity of spondyloarthritis. But, there is a proportion of patients, who have to stop treatment due to its ineffectiveness or to the appearance of adverse events. In addition, these therapies imply high economic costs. To identify predictors of response, would help us to make decisions and to improve the risk/benefit ratio, in patients candidates who are candidates to initiate TNFi

Objectives: To determine clinical, biological and genetic predictors of nonresponse to treatment with TNFi in patients with AS and PsA.

Methods: We analyzed 118 patients [49 AS and 69 PsA (24 axial and peripheral involvement and 45 only peripheral)], under treatment or who were to start treatment with TNFi. Data were collected, prior to the start of the TNFi and at the last scheduled visit to the Rheumatology Service of the Hospital Puerta de Hierro, during the period 2013-2014. A clinical response was defined as the reduction $\geq 50\%$ of the initial BASDAI, in patient with axial involvement, and if the final DAS 28 PCR was <2.6 , in those patients with only peripheral involvement. A total of 73 men and 45 woman, mean age 53 ± 11.2 years, and a median duration of illness of 15 years (IQR 10-23) were included. The baseline ESR and CRP were (10mm/hr IQR 5.0-27.0 and 2mg/l IQR 0.0-9.0) respectively. The mean and SD of BASDAI, DAS28 CPR and BASFI were (6.0 ± 1.9 , 3.0 ± 0.6 and 5.4 ± 2.5) respectively. A univariate analysis was performed using a Cox proportional hazard regression model which included: Smoker status, axial pain, peripheral arthritis, sacroiliitis, IBD, uveitis, psoriasis, HLA B27, VSG, PCR, BASDAI, BASFI, VGP, the number of TNFi and 45 single nucleotide polymorphism (SNPs) previously reported to be associated with response to TNFi. SNP genotyping was performed using de Sequenom MassARRAY platform. Variables with a P -value <0.1 were included in a multivariate analysis. The discrimination capacity of the model was assessed using the Harrell C index. P -values <0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed with the SPSS v.17 software.

Results: The median duration of treatment was 62.9 months (IQR 40.7-96.5), the response to TNFi was 79.7% of patients, with mean and SD of BASDAI, BASFI and DAS 28 PCR (2.7 ± 2.2 , 4.2 ± 2.8 , 1.5 ± 0.6) respectively. The factors that increased the non-response rate, were: the group of peripheral PsA versus AS (HR 2.94, $P=0.023$), VGP (HR 1.47, $P<0.001$), BASDAI (HR 1.80, $P=0.001$), BASFI (HR 1.52, $P=0.001$) and the number of TNFi used ($P<0.001$). There was a trend of significance ($P<0.10$) for females, with a 2.13-fold lower response rate than males ($P=0.065$). The SNPs associated were: rs4240847 of the *MAPKAPK2* gene (allele A, HR 1.63, $P=0.019$), rs11096957 of the *TLR-10* gene (T allele, HR 1.49, $P=0.011$), rs11541076 of the *IRAK-3* (allele T, HR 1.47, $P=0.050$), rs916344 of the *MAPK14* gene, in a recessive form, since CC alleles against CG or GG increased 10.12 times the non-response rate (HR 10.12; $P=0.027$) and rs11591741 of the *CHUK* gene (GG+GC/CC; HR 8.3, $P=0.035$). The multivariable analysis is shown in the following table:

Image/graph:

Table. Multivariate analysis and factors independently associated with the nonresponse rate

Variable	<i>P</i> -value	Hazard ratio	95% IC HR	
			Lower	Upper
Sex (Female/Male)	0,007	4,46	1,49	13,35
BASFI at the start of treatment	0.000	1,75	1,31	2,35
rs11591741 (GG/GC o CC)	0,022	3,83	1,21	12,12
Discriminatory capacity of the model, Harrell Index C 0.92				

Conclusions: Female gender, basal BASFI elevated and SNP rs11591741 (GG) of *CHUCK* gene were identified as predictors of nonresponse to TNFi treatment in these patients.

Acknowledgements: This work has been supported by FIS(PI11/00400)

Disclosure of Interest: None declared

FACTORES CLÍNICOS, BIOLÓGICOS Y GENÉTICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS INHIBIDORES DEL TNF- α (iTNF- α), EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) Y ARTRITIS PSORIÁSICA (APs).

Id Abstract:

641

Tipo de Estudio

Investigación básica

Autor Principal

Polo y La Borda J. ^{1,2}

Coautores

Sanz J. ², Mulero J. ², Sánchez A. ²

Lugares de Realización

1Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda (Madrid).

2Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles (Madrid).

Cuerpo

Introducción: Los fármacos iTNF- α , han demostrado ser efectivos en el control de la actividad de las espondiloartritis. Pero existe una proporción de pacientes, en los que se tiene que suspender el tratamiento, debido a su ineficacia, al no sostenimiento de las respuestas iniciales o a la aparición de eventos adversos. Por esto, surge la necesidad de indentificar características en estos pacientes, que sean capaces de predecir una respuesta óptima al tratamiento.

Objetivos: Determinar predictores clínicos biológicos y genéticos, de respuesta al tratamiento con fármacos iTNF- α en pacientes con EA y APs.

Material y Métodos:Se analizó 118 pacientes:49(41,53 %) con EA y 69(58,47%) con APs (24 con afectación axial y periférica y 45 con afectación exclusivamente periférica), que estaban en tratamiento o fueran a iniciar tratamiento con iTNF- α , pertenecientes al servicio de Reumatología del Hospital Puerta de Hierro. Los datos fueron recogidos previo al inicio del iTNF- α y en la última visita de consulta al servicio, durante el período entre el 28/11/2013 al 12/11/2014. La población constaba de 73 hombres y 45 mujeres, la edad media fue 53 años (DE \pm 11,2), con una mediana de duración de la enfermedad de 15 años (RIC 10-23).Los pacientes tuvieron una mediana de VSG y PCR basales de 10mm/h (RIC 5,0-27,0) y 2mg/l (RIC 0,0-9,0), respectivamente.Los índices de actividad, tuvieron una media y DE (6,0 \pm 1.9; 3,0 \pm 0.6 y 5,4 \pm 2.5), para el BASDAI, DAS28 PCR y BASFI respectivamente.Se realizó un análisis univariable, con un modelo de Cox para que variables podrían tener una asociación con la tasa de no respuesta: dolor axial, artritis periférica, sacroilitis, EII, uveítis, psoriasis, HLA B27, VSG, PCR, BASDAI, BASFI, VGP y el nº de iTNF- α , así como con los alelos y genotipos de los 45 SNPs estudiados. Las variables que dieron un valor de p <0,1 se incluyeron en un análisis

multivariable. Se evaluó la capacidad de discriminación del modelo, mediante el índice C de Harrell.

Resultados: Se evaluaron los resultados tras una mediana de duración del tratamiento de 62,9 meses (RIC 40,7-96,5), y la respuesta al iTNF-a fue de un 79,7% de los pacientes, con un BASDAI medio de 2,7 (DE \pm 2,2), un BASFI de 4,2 (DE \pm 2,8), y un DAS28 PCR de 1,5 (DE \pm 0,6). Los factores obtenidos que incrementan de forma significativa la tasa de no respuesta, son: el grupo de APs periférica frente a EA (HR 2,94 IC95% 1,16-7,46; p=0,023), VGP (HR 1,47 IC95% 1,20-1,80; p<0,001), BASDAI (HR 1,80 IC95% 1,29-2,52; p=0,001), BASFI (HR 1,52 IC95% 1,20-1,93; p=0,001), y el nº de fármacos utilizados (p<0,001). En cuanto a las variables que muestran una tendencia a la significación (p<0,10), se halló el ser mujer con 2,13 veces menor tasa de respuesta que el hombre (p=0,065). Los SNPs asociados a tasa de no respuesta fueron: el SNP rs4240847 del gen MAPKAPK2 (alelo A, HR 1,63; p=0,019); el rs11096957 del gen TLR-10 (alelo T, HR 1,49; p=0,011), el rs11541076 del gen IRAK-3 (alelo T, HR 1,47; p=0,050), el rs916344 del gen MAPK14, en forma recesiva, dado que los alelos CC frente a CG o GG incrementan 10,12 veces la tasa de no respuesta (HR 10,12 p=0,027) y el rs11591741 del gen CHUK (GG+GC/CC; HR 8,3; p=0,035). Y el SNP que muestra una tendencia a la significación es el rs4925648 del gen NLRP3 (alelo C, HR 1,62; p=0,075). Se ajustó un modelo multivariable y los factores independientemente asociados a la tasa de no respuesta fueron: el sexo, la mujer tuvo una tasa de no respuesta 4,46 veces mayor que el hombre, el BASFI, el incremento en un punto, aumenta la tasa de no respuesta un 75% y el SNP rs11591741 del gen CHUK (GG/CG o CC; HR 3.83; 0,022) aumentan la tasa de no respuesta. La capacidad de discriminación de este modelo fue de 0,92 con el índice C de Harrell

Conclusiones: El sexo femenino, el BASFI basal elevado y el SNP del GEN CHUCK rs11591741 (GG), se indentificaron como factores predictores de no respuesta al tratamiento con iTNF-a en estos pacientes

Medical or Research Professionals/Clinicians

Topic area: Basic and translational research

Topic: 7. Spondyloarthritis - etiology, pathogenesis and animal models

Submission N°: EULAR17-3832

ASSOCIATION OF SUPPRESSOR OF CYTOKINE SIGNALING -3 (SOCS-3) EXPRESSION WITH INTERLEUKIN-23 RECEPTOR (IL-23R) SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPS) IN ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS).

M. A. Sánchez^{*1}, R. Villares², J. Polo y La Borda³, J. Campos³, J. M. Rodríguez-Frade², J. Sanz³, B. J. Robles Flores³, A. Royuela⁴, P. Lucas², M. Mellado⁵, J. Mulero³

¹Rheumatology, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda (Madrid), ²Immunology and Oncology Department, Centro Nacional de Biotecnología. CNIC, Madrid, ³Rheumatology, ⁴Clinical Biostatistics Unit, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, ⁵Immunology and Oncology Department, Centro Nacional de Biotecnología. CNIC, Majadahonda (Madrid), Spain

My abstract has been or will be presented at a scientific meeting during a 12 months period prior to EULAR 2017: No
Is the first author applying for a travel bursary and/or an award for undergraduate medical students?: No

Background: Nowadays genetic-association studies have discovered new genes, other than *HLA-B27*, as *IL-23R* associated with AS. The signalling pathway through IL-23R is negatively regulated by the SOCS proteins. However, the reports regarding the roles of SOCS in AS are very rare at present.^{1, 2}

Objectives: The aim of this study is to assess the gene expression of *SOCS-1*, *-2*, *-3* and *-6* in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in relation with *IL-23R* SNPs previously associated with AS.

Methods: We studied 74 patients (64,8% males) recruited from the Rheumatology Unit of the Puerta de Hierro Hospital diagnosed of AS following the Modified New York Criteria. The study cohort included patients with a mean age of 55.2± 11, 2 years. Total RNA was extracted from PBMCs using the Nucleospin RNA kit (MN) and reverse transcribed into cDNA. mRNA expression was assessed by real-time quantitative RT-PCR using specific primers and Power SYBRGreen PCR Master Mix (Applied Biosystems). SNP genotyping [rs1129026(G/A), rs10489629 (T/C), rs1343151 (G/A) rs2201841(C/T), rs1004819 (C/T) y rs11209032 (A/G)] was performed using the Sequenom MassARRAY platform. In 17 cases there were two samples from the same patient. These samples were obtained from two scheduled visits and 99 samples were analyzed so. To determine the effect of independent variables on levels of *SOCS* genes expression, we fitted population-averaged models by generalized linear models, nested by patient, using the *xtgee* command of Stata v.12. *P*-values of <0.05 were considered statistically significant.

Results: Cellular *SOCS-1*, *-2* and *-6* expression did not show significant differences between the risk alleles carriers and the protective alleles carriers in any of the *IL-23R* SNP studied. *SOCS-3* increased significantly in protective alleles carriers of the *IL-23R* intronic SNP rs10489629-C (CC>CT>TT; *P*=0.028), the *IL-23R* non-synonymous SNP (Arg381Gln) rs11209026_A (AG>GG; *P*=0.047) and the *IL-23R* intronic SNP rs1343151-A (AA>AG>GG, *P*=0.005).

Conclusions: Higher *SOCS-3* expression levels for AS patients carriers of protective alleles of the *IL-23R* rs10489629-A, rs11209026-A and rs1343151-A as compared to carriers of risk genotypes could influence the pathogenesis of this disease.

References: ¹Mol Biol Rep. 2014;41(6):3773-80. ²Clin Exp Rheumatol. 2016;34(1):100-5.

Acknowledgements: This work have been supported by Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI11/00400) and by RETICS Program, RD08/0075 (RIER) from Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), within the VI PN de I+D+I 2008-2011, (FEDER).

Disclosure of Interest: None declared

Medical or Research Professionals/Clinicians

Topic area: Basic and translational research

Topic: 7. Spondyloarthritis - etiology, pathogenesis and animal models

Submission N°: EULAR17-1833

ANALYSIS OF IL-23R SIGNAL PATHWAY MRNA EXPRESSION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS) PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTHRITIS (PA).

M. A. Sánchez^{*1}, R. Villares², J. Polo y La Borda³, J. Campos³, J. M. Rodríguez-Frade², J. Sanz³, B. J. Robles Flores³, A. Royuela⁴, P. Lucas², M. Mellado⁵, J. Mulero³

¹Rheumatology, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda (Madrid), ²Immunology and Oncology Department, Centro Nacional de Biotecnología. CNIC, Madrid, ³Rheumatology, ⁴Clinical Biostatistics Unit, Instituto de Investigación Biomédica Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, ⁵Immunology and Oncology Department, Centro Nacional de Biotecnología. CNIC, Majadahonda (Madrid), Spain

My abstract has been or will be presented at a scientific meeting during a 12 months period prior to EULAR 2017: No
Is the first author applying for a travel bursary and/or an award for undergraduate medical students?: No

Background: IL-23R signaling pathway is negatively regulated by the suppressors of cytokine signalling (SOCS) proteins. We found a significant association between the intronic SNP rs7857730 in *JAK2* gene and the presence of PA at disease onset in AS patients¹ and in a preliminary study we showed there were differences in the levels of JAK2 and SOCS transcripts between AS patients with or without PA²

Objectives: The aim of this study is to assess the gene expression of *IL23-R*, *JAK2* and *SOCS-1*, *-2*, *-3* and *-6* in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in relation with the presence of PA AND with the SNP rs7857730 of *JAK2*.

Methods: We studied 74 patients (64,8% males) recruited from the Rheumatology Unit of the Puerta de Hierro Hospital diagnosed of AS following the Modified New York Criteria with a mean age of 55.2± 11,2 years. The 45.9 % of the patients had PA.. Total RNA was extracted from PBMCs using the Nucleospin RNA kit (MN) and reverse transcribed into cDNA. mRNA expression was assessed by real-time quantitative RT-PCR using specific primers and Power SYBRGreen PCR Master Mix (Applied Biosystems) for *SOCS-1*, *-2*, *-3* and *-6* or with RealTime Ready probes (Roche) for *JAK2* and *IL-23R* expression. In 17 cases there were two samples from the same patient, which were obtained from two scheduled visits and 99 samples were analyzed so. To determine the effect of independent variables on levels of *SOCS* expression, we fitted population-averaged models by generalized linear models, nested by patient, using the *xtgee* command of Stata v.12. *P*-values of <0.05 were considered statistically significant.

Results: AS patients with PA showed higher expressions levels of *IL-23R* and *JAK2* than patients without PA but only in the case of *JAK2* the results became statistically significant (*P*=0,042). *SOCS* transcripts mRNA expression levels were decreased in AS patients with PA, but only the results of *SOCS-3* showed a trend (*P*=0,07). Although we observed an increased expression of *JAK2* and a decreased expression of *SOCS* transcripts in patients homozygous and heterozygous for the PA risk allele A compared with allele C of rs7857730, this difference didn't reach statistical significance except for *SOCS-3* (*P*=0,05).

Conclusions: AS patients with PA had a higher *JAK2* expression levels and a trend to a lower *SOCS-3* expression levels, which in presence of PA risk allele A of rs7857730 reached statistical significance. These differences could lead to an increased cell activation in response to IL-23, which could be related to the clinical manifestation of PA in AS patients.

References: ¹Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl3):219. ²Ann Rheum Dis.2014;70(Suppl 3):215.

Acknowledgements: This work have been supported by Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI11/00400) and by RETICS Program, RD08/0075 (RIER) from Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), within the VI PN de I+D+I 2008-2011, (FEDER).

Disclosure of Interest: None declared

Medical or Research Professionals / Clinicians - Abstract Submission

Genomics, genetics and epigenetics of rheumatic diseases

EULAR11-3308

CLINICAL-GENETIC CHARACTERISTICS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS) PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTHRITIS (PA) AT DISEASE ONSET

A. Sánchez¹, M. Szczypiorska², J. Polo y Laborda¹, N. Bartolomé², J. Sanz¹, J. Campos¹, E. Collantes³, A. Martínez², D. Tejedor², M. Artieda², J. Mulero^{1,*}

¹Rheumatology Unit, HOSPITAL PUERTA DE HIERRO, Majadahonda -MADRID, ²I+D, Progenika Biopharma, SA, Derio, Vizcaya, ³Rheumatology Unit, Hospital U. Reina Sofía, Córdoba, Spain

I confirm that my abstract complies with the rules and contains original data: Yes

My abstract has been or will be presented at a scientific meeting during a 12 months period prior to EULAR 2011: Yes

Abstract presented or will be presented at (meeting):: SORCOM 2010

Are you applying for a Travel Bursary?: No

Background: Currently there are few association studies which analyze the differential clinical-genetic features of AS patients with and without PA at AS onset. After an extensive bibliographic search, we have only found one study which investigates genetic associations in this kind of patients without finding any association with any of the SNPs analyzed. ⁽¹⁾

Objectives: The aim of this study was to assess the differential clinical-genetic characteristics between AS patients with PA and AS patients without PA.

Methods: A cross-sectional multi-center study was performed including 456 Spanish AS patients (348 males and 108 females) recruited from the National Spondyloarthropathies Registry (REGISPONSER) diagnosed of AS following the Modified New York Criteria. The study cohort included patients with a mean age of 50.8 ± 10.5 years. The 84.9% of the patients were HLA-B27 positive and the 18.9% have lower and/or upper limbs arthritis. Clinical variables and 384 SNPs distributed in 190 genes were analyzed. SNP genotyping was performed using the Illumina Golden gate genotyping platform. Association tests for allele frequencies and for categorical clinical variables were performed by the χ^2 Test and with the unpaired T test for the continuous variables. P-values of <0.05 were considered statistically significant.

Results: The patients with AS and PA showed a younger age at onset than the patients without PA (24.02 years vs. 26.53 years, $p=0.021$). The analysis of extra-articular manifestation that can be present during the course of the disease showed a borderline association for uveitis with the subgroup of patients with PA (26.5% vs. 17.9%, $p=0.073$). In the comparative analysis of allele frequencies of the SNPs tested we found significant associations with the presence of arthritis at AS onset for 16 SNPs from 12 genes: rs2857210 (HLA-DQB2, allele A, $p=0.006$), rs9276615 (HLA-DQB2, allele G, $p=0.019$), rs2857151 (HLA-DOB, allele A, $p=0.019$), rs2621332 (HLA-DOB gene, allele G, $p=0.023$), rs1383261 (HLA-DOB gene, allele G, $p=0.043$), rs4639334 (HLA-DQA1, allele G, $p=0.027$), rs7857730 (JAK2, allele A, $p=0.00017$), rs11209008 (IL23R, allele A, $p=0.013$), rs10489630 (IL23R, allele C, $p=0.014$), rs1056836 (CYP1B1, allele G, $p=0.022$), rs8176786 (NELL1, allele G, $p=0.023$), rs564481 (KL, allele A, $p=0.024$), rs224204 (MEFV, allele G, $p=0.025$), rs743777 (IL2RB, allele G, $p=0.027$), rs3781202 (FAS, allele G, $p=0.0429$) and rs1800587 (IL1A, allele G, $p=0.045$).

Conclusions: Our study indicates that the patients with AS and PA at disease onset have an earlier age of onset than AS patients without PA, and shows that 16 SNPs located in 12 genes are significantly associated with this kind of patients. These results suggest that the subset of AS patients with peripheral arthritis at disease onset might have different factors involved in the disease pathogenesis.

References: ⁽¹⁾ Bang et al. J Rheumatol 2011; 38:2; doi:10.3899/jrheum.100652.

Disclosure of Interest: None Declared

256. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-GENÉTICAS DE PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) Y ARTRITIS PERIFÉRICA (AP) DE INICIO

A. Sánchez¹, M. Szczypiorska², J. Polo y La Borda¹, N. Bartolomé², J. Sanz¹, J. Campos¹, E. Collantes³, A. Martínez², D. Tejedor², M. Artieda² y J. Mulero¹

¹Servicio de Reumatología. Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. ²Departamento I+D. Progenika Biopharma S.A. Derio. Vizcaya.

³Servicio de Reumatología. Hospital U. Reina Sofía. Córdoba.

Introducción: En la actualidad hay pocos estudios que analicen características clínico-genéticas diferenciales en pacientes con EA con y sin AP de inicio. En la bibliografía solo encontramos publicados dos estudios que investigan asociaciones genéticas en este tipo de pacientes (Bang et al. J Rheumatol. 2011;38:2; Huang et al. Rheumatol. 2011;50:359-65), encontrándose en uno de ellos una asociación con el polimorfismo G1181C del gen de osteoprotegerina (OPG) (Huang et al. Rheumatol. 2011;50:359-65).

Objetivos: Analizar las características clínicas y genéticas diferenciales entre pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y artritis periférica al inicio de la enfermedad y sin AP de inicio.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio de corte transversal con una cohorte de 456 pacientes (348 hombres y 108 mujeres) diagnosticados de EA según los criterios de Nueva York modificados, procedentes del Registro Español de Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología (REGISPONSER) y con más de 10 años de evolución de la enfermedad. La población presentó una edad media de 51 ± 11 años y el 84,9% fueron HLA-B27 positivos. El porcentaje de pacientes con artritis en MMSS (miembros superiores) y/o MMII (miembros inferiores) en el inicio de la EA constituyó un 18,9% del total. Se analizaron variables clínicas y 384 SNPs distribuidos en 190 genes. El genotipado de los SNPs se realizó con la plataforma Golden Gate de Illumina. Los tests de asociación para las variables clínicas discretas y para las frecuencias alélicas y genotípicas se realizaron mediante la prueba de χ^2 (Chi-cuadrado) y en el caso de las variables clínicas continuas se aplicó la prueba t de Student no pareada. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados: Los pacientes con EA y AP presentan una edad de inicio de la enfermedad más temprana que los pacientes sin AP (26,53 años vs 24,02 años, $p = 0,021$). Del análisis de las manifestaciones extraarticulares que se pueden presentar en el inicio de la enfermedad, se observó una asociación borderline con la uveítis en el subgrupo de pacientes con AP de inicio (26,5% vs 17,9%, $p = 0,073$). En el análisis comparativo de las frecuencias alélicas de los SNPs seleccionados, se encontraron asociaciones de susceptibilidad a la presencia de AP de inicio en los pacientes con EA en 16 SNPs de 12 genes: rs2857210 (gen HLA-DQB2, alelo A, $p = 0,006$), rs9276615 (gen HLA-DQB2, alelo G, $p = 0,019$), rs2857151 (gen HLA-DOB, alelo A, $p = 0,019$), rs2621332 (gen HLA-DOB, alelo G, $p = 0,023$), rs1383261 (gen HLA-DOB gene, alelo G, $p = 0,043$), rs4639334 (gen HLA-DQA1, alelo G, $p = 0,027$), rs7857730 (gen JAK2, alelo A, $p = 0,00017$), rs11209008 (gen IL23R, alelo A, $p = 0,013$), rs10489630 (gen IL23R, alelo C, $p = 0,014$), rs1056836 (gen CYP1B1, alelo G, $p = 0,022$), rs8176786 (gen NELL1, alelo G, $p = 0,023$), rs564481 (gen KL, alelo A, $p = 0,024$), rs224204 (gen MEFV, alelo G, $p = 0,025$), rs743777 (gen IL2RB, alelo G, $p = 0,027$), rs3781202 (gen FAS, alelo G, $p = 0,0429$) y rs1800587 (gen IL1A, alelo G, $p = 0,045$).

Conclusiones: Los pacientes con EA y AP de inicio presentan una edad de inicio de la enfermedad más temprana. A nivel genético 16 SNPs localizados en 12 genes se encuentran asociados con la presencia de artritis de inicio en los pacientes con EA. Estos resultados sugieren que el grupo de pacientes con EA y AP de inicio podrían tener factores específicos respecto a la población general de EA implicados en la patogénesis de la enfermedad.

Comunicaciones orales

Comunicación 01

Características clínico-genéticas de pacientes con espondilitis anquilosante (ea) y artritis periférica.

Polo y La Borda J, Sánchez MA, Otón T, Magallón B, Jiménez Palop M, Sanz J, Mulero J. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. C/ Joaquín Rodrigo, 2. 28222 Majadahonda (Madrid).

Objetivo: Valorar características clínicas y genéticas diferenciales en pacientes con Espondilitis Anquilosante (EA) y artritis periférica.

Métodos: Es un estudio transversal de una cohorte de 456 de pacientes con diagnóstico de EA según los criterios de Nueva York modificados, con más de 10 años de evolución de la enfermedad, pertenecientes al Registro Español de Espondiloartropatías de la Sociedad Española de Reumatología (REGISPONSER). La población estuvo constituida por 348 hombres y 108 mujeres, con edad media de 51 años \pm 11 años. El porcentaje de pacientes con artritis en MMSS y/o MMII constituyó un 18.9% del total. El ADN genómico fue aislado a partir de muestras de saliva con el kit de ADN "Oragene™ DNA Self-Collection kit". La presencia del alelo HLA-B27 se detectó por PCR convencional. El genotipado de SNPs se realizó a través de la plataforma Golden Gate de Illumina (Illumina, Inc., San Diego, CA). El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v.15.0. Los tests de asociación para las variables clínicas discretas y para las frecuencias alélicas y genotípicas se realizaron mediante la prueba de χ^2 y en el caso de las variables clínicas continuas se aplicó la prueba T de Student no pareada.

Resultados: Los pacientes con EA más artritis presentan una edad de inicio de la enfermedad más temprana, (26,53 años vs 24,02 años, $p=0,021$). Del análisis de las manifestaciones extraarticulares que se pueden presentar en el transcurso de la enfermedad, se pudo establecer una asociación borderline con la uveítis en el subgrupo de pacientes con artritis de inicio (26,5% vs 17.9%, $p=0,073$). En el análisis comparativo de las frecuencias alélicas y genotípicas de los snps seleccionados en el estudio en los subgrupos de pacientes sin y con artritis, se encontraron asociaciones de susceptibilidad a la presencia de artritis de inicio en los snps: rs2857210 (gen HLA-DQB2, alelo A, $p=0,006$), rs11209008 (gen IL23R, alelo A, $p=0,013$), rs10489630 (gen IL23R, alelo C, $p=0,014$), rs9276615 (gen HLA-DQB2, alelo G, $p=0,019$), rs2857151 (gen HLA-DOB, alelo A, $p=0,019$), rs2621332 (gen HLA-DOB, alelo G, $p=0,023$), rs564481 (gen KL, alelo A, $p=0,024$), rs743777 (gen IL2RB, alelo G, $p=0,027$) y rs3781202 (gen FAS, alelo A, $p=0,0429$). Asociaciones de alelos protectores frente a la presencia de artritis se encontraron en los snps: rs1056836 (gen CYP1B1, alelo C, $p=0,022$), rs8176786 (gen NELL1, alelo A, $p=0,023$), rs224204 (gen MEFV, alelo A, $p=0,025$), rs4639334 (gen HLA-DQA1, alelo G, $p=0,027$), rs1383261 (gen HLA-DOB, alelo A, $p=0,043$) y rs1800587 (gen IL1A, alelo G, $p=0,045$).

Conclusiones: Los pacientes con EA y artritis de inicio presentan una edad de inicio de la enfermedad más temprana, y presentan una asociación borderline con la uveítis. A nivel genético hemos encontrado 16 SNPs localizados en 12 genes asociados con la presencia de artritis de inicio en los pacientes con EA.

